



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2017 | № 5

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



Т Е Р А П И Я

КАЛМИРЕКС®

миорелаксант с оптимальной
переносимостью



РУ ЛП-003821 от 06.09.16



Раствор для внутривенного
и внутримышечного введения
2,5 мг/мл + 100 мг/мл №5 и №10

Информация для медицинских
и фармацевтических работников
На правах рекламы



Помогает снять
мышечный спазм



Не вызывает сонливости
и нарушения реакции;
можно управлять автомобилем
после применения



Улучшает периферический
кровоток



Может применяться
в комбинации с седативными
и снотворными препаратами



АМЕЛОТЕКС® ПЕРВЫЙ* В РОССИИ ГЕЛЬ С МЕЛОКСИКАМОМ



ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ
ДЕЙСТВИЕ



ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕЕ
ДЕЙСТВИЕ



* По данным Ежемесячного розничного аудита фармацевтического рынка России, проводимого ЗАО «Группа ДСМ» (DSM Group), по состоянию на 11.08.2016 г.

РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ № ЛП-002479

РЕКЛАМА

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ
НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



медицинский совет

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ



НОВИНКА

Превосходя стандарты*



РЕКЛАМА

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ • №5 (2017) • ТЕРАПИЯ



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.



Contour plus
КОНТУР ПЛЮС

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

РЕКЛАМА

ЛЕЧЕНИЕ ОРВИ и ГРИППА



С 6 МЕСЯЦЕВ

ПРОТИВОВИРУСНЫЙ

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ

АНТИГИСТАМИННЫЙ

ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг»
Россия, 127473, г. Москва, 3-й Самотечный пер., 9
Тел./факс (495) 684-43-33. www.materiamedica.ru



ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ!

- Стойкое повышение уровня гемоглобина до нормальных значений¹⁻³
- Хорошая переносимость¹⁻³
- Высокая приверженность к лечению¹⁻³



* Для пациентов с железодефицитной анемией, латентным дефицитом железа и повышенной потребностью в железе, согласно инструкции по медицинскому применению препарата Мальтофер® жевательные таблетки. ** Продолжительность лечения клинически выраженного дефицита железа (железодефицитной анемии) составляет 3-5 месяцев до нормализации содержания гемоглобина, согласно инструкции по медицинскому применению препарата Мальтофер®.

1. Ortiz R., et al. J Matern Fetal Neonatal Med. 2011; 24: 1347-1352. 2. Ortiz R., et al. The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2012; 25(2): 206. 3. Del Aguila C.M. & Nunez O. Revista del AWGLA 2004; 1: 33-42.

Сокращённая информация по применению

Торговое название: Мальтофер® (Maltofer®). **МНН или группировочное название:** железа (III) гидроксид полимальтозат. **Активное действующее вещество:** железа (III) гидроксид полимальтозат. **Лекарственная форма:** таблетки жевательные. **Показания к применению:** лечение дефицита железа без анемии (латентного дефицита железа) и лечение клинически выраженной железодефицитной анемии (ЖДА). **Профилактика дефицита железа** во время беременности и в период грудного вскармливания; у женщин детородного возраста, у детей в подростковом возрасте и у взрослых (например, вегетарианцев и пожилых людей). **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому из компонентов препарата. **Перегрузка железом.** Нарушение утилизации железа. Анемии, не связанные с дефицитом железа. Дефицит сахарозы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Способ применения и дозы:** внутрь. Суточную дозу можно разделить на несколько приёмов или принимать за один раз. Препарат следует принимать во время или сразу же после приёма пищи. Для точного отмеривания дозы препарата флакон/контейнер (тубу) следует держать вертикально. Суточная доза препарата зависит от степени дефицита железа. **Лечение ЖДА у детей и взрослых:** продолжительность лечения составляет приблизительно от 3 до 5 мес, до нормализации содержания гемоглобина (Hb). После этого лечение следует продолжить в течение 1-2 мес, в дозе для лечения дефицита железа без анемии с целью восполнения запасов железа. **Лечение ЖДА во время беременности:** лечение следует продолжать до нормализации содержания гемоглобина (Hb) и, как минимум, до конца беременности для случая дефицита железа без анемии, с целью восполнения запасов железа и удовлетворения возросших потребностей в железе. **Лечение и предупреждение дефицита железа без анемии:** занимает приблизительно 1-2 мес. **Побочное действие (частое и очень частое):** очень частые (≥1/10): изменение цвета кала; частые (≥1/100, <1/10): диарея, тошнота, диспепсия. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. **Особые указания:** предполагается, что приём препарата Мальтофер® не должен оказывать влияния на суточную потребность в инсулине у пациентов с сахарным диабетом. 1 мл капли содержит 0,01 хлебной единицы. Препарат содержит сахарозу. Вспомогательные вещества натрия метилпарагидроксibenзоат и натрия пропилпарагидроксibenзоат могут вызывать аллергические реакции (возможно, замедленного типа). Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Сокращённая информация по применению

Торговое название: Мальтофер® Фол (Maltofer® Fol). **МНН или группировочное название:** железа (III) гидроксид полимальтозат + фолиевая кислота. **Активные действующие вещества:** железа (III) гидроксид полимальтозат, фолиевая кислота. **Лекарственная форма:** таблетки жевательные. **Показания к применению:** железодефицитная анемия (ЖДА), в т.ч. во время беременности и в период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы:** внутрь. Суточную дозу препарата можно разделить на несколько приёмов или принимать за один раз. Мальтофер® Фол следует принимать во время или сразу же после приёма пищи, таблетки можно разжёвывать или глотать целиком. **Лечение ЖДА вне беременности:** 1 таблетка 1-3 раза в сутки в течение 3-5 мес, до нормализации уровня гемоглобина крови (Hb). После этого приём препарата следует продолжить по 1 таблетке в сутки в течение ещё нескольких месяцев, для того чтобы восстановить запасы железа в организме. **Лечение ЖДА во время беременности:** 1 таблетка Мальтофер® Фол 2-3 раза в сутки до нормализации гемоглобина (Hb). После этого лечение следует продолжить в дозировке 1 таблетка в сутки, как минимум, до конца беременности для восполнения запасов железа и удовлетворения возросшей потребности в железе. Не рекомендуется применять детям младше 12 лет. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому из компонентов препарата. **Перегрузка железом.** Нарушение утилизации железа. Анемии, не связанные с дефицитом железа. **Побочное действие (частое и очень частое):** очень частые (≥1/10): изменение цвета кала; частые (≥1/100, <1/10): диарея, тошнота, диспепсия. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. **Особые указания:** предполагается, что приём препарата Мальтофер® Фол не должен оказывать влияния на суточную потребность в инсулине у пациентов с сахарным диабетом. 1 таблетка Мальтофер® Фол содержит 0,04 хлебной единицы. Содержит фолиевую кислоту, приём которой может привести к маскировке дефицита витамина B₁₂. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Торговое название: Мальтофер® (Maltofer®). **МНН или группировочное название:** железа (III) гидроксид полимальтозат. **Активное действующее вещество:** железа (III) гидроксид полимальтозат. **Лекарственная форма:** таблетки жевательные. **Показания к применению:** лечение дефицита железа без анемии (латентного дефицита железа) и лечение клинически выраженной железодефицитной анемии (ЖДА). **Повышенная потребность в железе** во время беременности и в период грудного вскармливания, донорства крови, интенсивного роста, вегетарианства и пожилого возраста. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому из компонентов препарата. **Перегрузка железом.** Нарушение утилизации железа. Анемии, не связанные с дефицитом железа. **Детский возраст до 12 лет.** **Способ применения и дозы:** внутрь. Суточную дозу можно разделить на несколько приёмов или принимать за один раз. Мальтофер® следует принимать во время или сразу же после приёма пищи. Мальтофер®, таблетки жевательные 100 мг, можно разжёвывать или глотать целиком. Суточная доза препарата зависит от степени дефицита железа и удовлетворения возросших в связи с беременностью потребностей в железе. **Лечение ЖДА у детей старше 12 лет и взрослых:** от 100 до 300 мг железа (1-3 таблетки) в сутки в течение 3-5 месяцев до нормализации содержания гемоглобина (Hb). После этого лечение следует продолжить в течение нескольких недель в дозе для лечения дефицита железа без анемии, с целью восполнения запасов железа. **Лечение ЖДА во время беременности:** от 200 до 300 мг железа (2-3 таблетки) в сутки до достижения нормального содержания гемоглобина (Hb). После этого лечение следует продолжить как минимум до конца беременности в дозе, описанной для случая дефицита железа без анемии, с целью восполнения запасов железа и удовлетворения возросших потребностей в железе. **Лечение и предупреждение дефицита железа без анемии у детей старше 12 лет и взрослых:** по 100 мг (1 таблетка) в сутки в течение 1-2 месяцев. **Побочное действие (частое и очень частое):** очень частые (≥1/10): изменение цвета кала; частые (≥1/100, <1/10): диарея, тошнота, диспепсия. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. **Особые указания:** предполагается, что приём препарата Мальтофер® не должен оказывать влияния на суточную потребность в инсулине у пациентов с сахарным диабетом. 1 жевательная таблетка содержит 0,04 хлебной единицы. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Торговое название: Мальтофер® (Maltofer®). **МНН или группировочное название:** железа (III) гидроксид полимальтозат. **Активные действующие вещества:** железа (III) гидроксид полимальтозат. **Лекарственная форма:** сироп. **Показания к применению:** лечение дефицита железа без анемии (латентного дефицита железа) и лечение клинически выраженной железодефицитной анемии (ЖДА). **Повышенная потребность в железе** во время беременности и в период грудного вскармливания, донорства крови, интенсивного роста, вегетарианства и пожилого возраста. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому из компонентов препарата. **Перегрузка железом.** Нарушение утилизации железа. Анемии, не связанные с дефицитом железа. Дефицит сахарозы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Способ применения и дозы:** внутрь. Суточную дозу можно разделить на несколько приёмов или принимать за один раз. Препарат следует принимать во время или сразу же после приёма пищи. Точную дозу препарата можно отмерить с помощью мерного колпачка, прилагаемого к препарату Мальтофер® сироп 10 мг/мл. Сироп можно смешивать с фруктовыми и овощными соками, или с детской пищей, или с негазованными напитками. Суточная доза препарата зависит от степени дефицита железа. **Лечение ЖДА у детей и взрослых:** продолжительность лечения составляет приблизительно от 3 до 5 мес, до нормализации содержания гемоглобина (Hb). После этого лечение следует продолжить в течение 1-2 мес, в дозе для лечения дефицита железа без анемии с целью восполнения запасов железа. **Лечение ЖДА во время беременности:** лечение следует продолжать до нормализации содержания гемоглобина (Hb) и, как минимум, до конца беременности в дозе для лечения дефицита железа без анемии с целью восполнения запасов железа и удовлетворения возросших потребностей в железе. **Лечение и предупреждение дефицита железа без анемии:** занимает приблизительно 1-2 мес. **Побочное действие (частое и очень частое):** очень частые (≥1/10): изменение цвета кала; частые (≥1/100, <1/10): диарея, тошнота, диспепсия. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. **Особые указания:** суточная доза препарата содержит этанол в количестве от 0,008 г до 0,1 г. При назначении препарата пациентам с сахарным диабетом следует учитывать, что 1 мл сиропа содержит 0,04 хлебной единицы. Препарат содержит сахарозу. Вспомогательные вещества натрия метилпарагидроксibenзоат и натрия пропилпарагидроксibenзоат могут вызывать аллергические реакции (возможно, замедленного типа). Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Мальтофер® КАПЛИ

- **УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ**
удобный капельный дозатор
- **ТОЧНОСТЬ ДОЗИРОВАНИЯ**
в 1 капле – 2,5 мг железа¹

Для детей с первых
дней жизни



**Не нужно
запивать водой**

Мальтофер® СИРОП

- **УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ**
удобный мерный колпачок
- **ТОЧНОСТЬ ДОЗИРОВАНИЯ**
в 1 мл – 10 мг железа²

Для детей с первого года
жизни и взрослых



**Можно принимать
как во время,
так и после еды**

Мальтофер® ТАБЛЕТКИ

- **УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ**
не нужно запивать водой
- **возможен приём 1 раз в сутки³**

Для детей старше 12 лет
и взрослых



1 раз в сутки³



**Шоколадный
вкус**

* Для пациентов с железодефицитной анемией, латентным дефицитом железа и повышенной потребностью в железе, согласно инструкции по медицинскому применению препарата Мальтофер® жевательные таблетки.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Мальтофер® капли. 2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Мальтофер® сироп. 3. Инструкция по медицинскому применению Мальтофер® жевательные таблетки.

Сокращённая информация по применению

Торговое название: Мальтофер® (Maltofer®). **МНН или группировочное название:** железа (III) гидроксид полимальтозат. **Активные действующие вещества:** железа (III) гидроксид полимальтозат. **Лекарственная форма:** капли для приема внутрь. **Показания к применению:** лечение дефицита железа без анемии (латентного дефицита железа) и лечение клинически выраженной железодефицитной анемии (ЖДА). Профилактика дефицита железа во время беременности и в период грудного вскармливания; у женщин детородного возраста; у детей в подростковом возрасте и у взрослых (например, вегетарианцев и пожилых людей). **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому из компонентов препарата. **Перегрузка железом.** Нарушение утилизации железа. Анемии, не связанные с дефицитом железа. Дефицит сахарозилмальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Способ применения и дозы:** внутрь. Суточную дозу можно разделить на несколько приёмов или принимать за один раз. Препарат следует принимать во время или сразу же после приема пищи. Для точного отмеривания дозы препарата флакон/контейнер (губы) следует держать вертикально. Суточная доза препарата зависит от степени дефицита железа. **Лечение ЖДА у детей и взрослых:** продолжительность лечения составляет приблизительно от 3 до 5 мес. до нормализации содержания гемоглобина (Hb). После этого лечения следует продолжить в течение 1-2 мес. в дозе для лечения дефицита железа без анемии с целью восполнения запасов железа. **Лечение ЖДА во время беременности:** лечение следует продолжать до нормализации содержания гемоглобина (Hb) и, как минимум, до конца беременности в дозе, описанной для случая дефицита железа без анемии, с целью восполнения запасов железа и удовлетворения возросших потребностей в железе. **Лечение и предупреждение дефицита железа без анемии:** занимает приблизительно 1-2 мес. **Побочное действие (частое и очень частое):** очень частые ($\geq 1/10$): изменение цвета кала; частые ($\geq 1/100$, $< 1/10$): диарея, тошнота, диспепсия. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. **Особые указания:** предполагается, что приём препарата Мальтофер® не должен оказывать влияния на суточную потребность в инсулине у пациентов с сахарным диабетом. 1 мл капель содержит 0,01 хлебной единицы. Препарат содержит сахарозу. Вспомогательные вещества натрия метилпарагидроксibenзоат и натрия пропилпарагидроксibenзоат могут вызвать аллергические реакции (возможно, замедленного типа). Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Торговое название: Мальтофер® (Maltofer®). **МНН или группировочное название:** железа (III) гидроксид полимальтозат. **Активные действующие вещества:** железа (III) гидроксид полимальтозат. **Лекарственная форма:** таблетки жевательные. **Показания к применению:** лечение дефицита железа без анемии (латентного дефицита железа) и лечение клинически выраженной железодефицитной анемии (ЖДА). Повышенная потребность в железе во время беременности и в период грудного вскармливания, доношества крови, интенсивного роста, вегетарианства и пожилого возраста. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому из компонентов препарата. **Перегрузка железом.** Нарушение утилизации железа. Анемии, не связанные с дефицитом железа. Дефицит сахарозилмальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Способ применения и дозы:** внутрь. Суточную дозу можно разделить на несколько приёмов или принимать за один раз. Препарат следует принимать во время или сразу же после приема пищи. Точную дозу препарата можно отмерить с помощью мерного колпачка, прилагаемого к препарату Мальтофер® сироп 10 мг/мл. Сироп можно смешивать с фруктовыми и овощными соками, или с детской пищей, или с неалкогольными напитками. Суточная доза препарата зависит от степени дефицита железа. **Лечение и предупреждение дефицита железа без анемии:** занимает приблизительно 1-2 мес. **Побочное действие (частое и очень частое):** очень частые ($\geq 1/10$): изменение цвета кала; частые ($\geq 1/100$, $< 1/10$): диарея, тошнота, диспепсия. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. **Особые указания:** предполагается, что приём препарата Мальтофер® не должен оказывать влияния на суточную потребность в инсулине у пациентов с сахарным диабетом. 1 жевательная таблетка содержит 0,04 хлебной единицы. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Сокращённая информация по применению

Торговое название: Мальтофер® Фол (Maltofer® Fol). **МНН или группировочное название:** железа (III) гидроксид полимальтозат + фолиевая кислота. **Активные действующие вещества:** железа (III) гидроксид полимальтозат, фолиевая кислота. **Лекарственная форма:** таблетки жевательные. **Показания к применению:** железодефицитная анемия (ЖДА), в т.ч. во время беременности и в период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы:** внутрь. Суточную дозу препарата можно разделить на несколько приёмов или принимать за один раз. Мальтофер® Фол следует принимать во время или сразу же после приема пищи, таблетки можно разжевывать или глотать целиком. **Лечение ЖДА вне беременности:** 1 таблетка 1-3 раза в сутки в течение 3-5 мес. до нормализации уровня гемоглобина крови (Hb). После этого приём препарата следует продолжить по 1 таблетке в сутки в течение ещё нескольких месяцев, для того чтобы восстановить запасы железа в организме. **Лечение ЖДА во время беременности:** 1 таблетка Мальтофер® Фол 2-3 раза в сутки до нормализации гемоглобина (Hb). После этого лечение следует продолжить в дозировке 1 таблетка в сутки, как минимум, до конца беременности для восполнения запасов железа и удовлетворения возросших потребностей в железе. Не рекомендуется применять детям младше 12 лет. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому из компонентов препарата. **Перегрузка железом.** Нарушение утилизации железа. Анемии, не связанные с дефицитом железа. **Побочное действие (частое и очень частое):** очень частые ($\geq 1/10$): изменение цвета кала; частые ($\geq 1/100$, $< 1/10$): диарея, тошнота, диспепсия. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. **Особые указания:** предполагается, что приём препарата Мальтофер® Фол не должен оказывать влияния на суточную потребность в инсулине у пациентов с сахарным диабетом. 1 таблетка Мальтофер® Фол содержит 0,04 хлебной единицы. Содержит фолиевую кислоту, приём которой может привести к маскировке дефицита витамина B₁₂. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Торговое название: Мальтофер® (Maltofer®). **МНН или группировочное название:** железа (III) гидроксид полимальтозат. **Активные действующие вещества:** железа (III) гидроксид полимальтозат. **Лекарственная форма:** сироп. **Показания к применению:** лечение дефицита железа без анемии (латентного дефицита железа) и лечение клинически выраженной железодефицитной анемии (ЖДА). Повышенная потребность в железе во время беременности и в период грудного вскармливания, доношества крови, интенсивного роста, вегетарианства и пожилого возраста. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому из компонентов препарата. **Перегрузка железом.** Нарушение утилизации железа. Анемии, не связанные с дефицитом железа. Дефицит сахарозилмальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Способ применения и дозы:** внутрь. Суточную дозу можно разделить на несколько приёмов или принимать за один раз. Препарат следует принимать во время или сразу же после приема пищи. Точную дозу препарата можно отмерить с помощью мерного колпачка, прилагаемого к препарату Мальтофер® сироп 10 мг/мл. Сироп можно смешивать с фруктовыми и овощными соками, или с детской пищей, или с неалкогольными напитками. Суточная доза препарата зависит от степени дефицита железа. **Лечение и предупреждение дефицита железа без анемии:** занимает приблизительно 1-2 мес. **Побочное действие (частое и очень частое):** очень частые ($\geq 1/10$): изменение цвета кала; частые ($\geq 1/100$, $< 1/10$): диарея, тошнота, диспепсия. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. **Особые указания:** суточная доза препарата содержит этанол в количестве от 0,008 г до 0,1 г. При назначении препарата пациентам с сахарным диабетом следует учитывать, что 1 мл сиропа содержит 0,04 хлебной единицы. Препарат содержит сахарозу. Вспомогательные вещества натрия метилпарагидроксibenзоат и натрия пропилпарагидроксibenзоат могут вызвать аллергические реакции (возможно, замедленного типа). Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.



№5 2017

16+

СОДЕРЖАНИЕ

■ НОВОСТИ. ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ 4

■ КАРДИОЛОГИЯ

Т.В. МАРТЫНЮК, С.Н. НАКОНЕЧНИКОВ, И.Е. ЧАЗОВА
Актуальные вопросы современной комбинированной специфической терапии легочной артериальной гипертензии: за и против 10

М.Е. СТАЦЕНКО, С.В. ТУРКИНА, С.В. ФАБРИЦКАЯ, И.А. ТЫЩЕНКО, Л.В. ПОЛЕТАЕВА
Эффективность применения мельдония у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в условиях коморбидности 20

■ НЕВРОЛОГИЯ

О.В. ВОРОБЬЕВА
Болезненный мышечный спазм: диагностика и патогенетическая терапия 24

О.В. КУРУШИНА, А.Е. БАРУЛИН, Е.А. КУРАКОВА, Х.Ш. АНСАРОВ
Нарушения речи и их коррекция у пациентов после инсульта .. 28

■ БРОНХОПУЛЬМОНОЛОГИЯ, ЛОР

Е.В. КАННЕР, С.Б. КРУТИХИНА, А.В. ГОРЕЛОВ
Бокавирусная инфекция у детей на современном этапе. Обзор литературы 34

Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, И.А. БАРАНОВА, М.П. ФАБРИКА
Новые возможности лечения и профилактики ОРВИ у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких 38

Н.Г. БЕРДНИКОВА, Д.В. ЦЫГАНКО, М.В. ЖУРАВЛЕВА, А.А. БУРОВА, О.Ю. КЛИМОВА
Пути оптимизации антимикробной терапии при лечении заболеваний органов дыхания 42

А.А. ЗАЙЦЕВ
Терапия обострений хронической обструктивной болезни легких 49

Г.Н. КАРЕТКИНА
Грипп и другие острые респираторные инфекции: современные принципы и практика лечения 54

Н.В. ОРЛОВА, И.И. ЧУКАЕВА
Современные подходы к терапии острых респираторных вирусных инфекций верхних дыхательных путей 58

■ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

О.Н. МИНУШКИН, Л.В. МАСЛОВСКИЙ, О.А. ЕРЕМЕНКО, О.Ф. ШАПОШНИКОВА, М.С. МАКАРОВА
Билиарный сладж как начальная стадия желчнокаменной болезни. Возможности терапии и профилактики. 65

Д.И. ТРУХАН
Функциональные гастроинтестинальные расстройства: перспективы использования лечебной минеральной воды ... 70

М.С. ТУРЧИНА
Применение комплексного слабительного в терапии хронических запоров у пациентов, длительно применяющих слабительные раздражающего действия 77

Е.Ю. ПЛОТНИКОВА, Т.Ю. ГРАЧЕВА
Роль пробиотиков в лечении *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний 80

Е.Ю. ПЛОТНИКОВА, Ю.В. ЗАХАРОВА, А.С. СУХИХ, Т.Ю. ГРАЧЕВА
Синдром раздраженного кишечника и его связь с кишечной микрофлорой 85

Е.Ю. ПЛОТНИКОВА, Ю.В. ЗАХАРОВА, Т.Ю. ГРАЧЕВА
Возможности применения Линекс® Форте в клинической практике при системной антибиотикотерапии. 94

С.И. ПИМАНОВ, Е.В. МАКАРЕНКО
Идиосинкразические лекарственные поражения печени: диагностика и лечение 100

Д.И. ТРУХАН
Функциональные гастроинтестинальные расстройства: выбор прокинетики с позиций коморбидности, клинической эффективности и лекарственной безопасности 108

В.В. ЦУКАНОВ, Э.В. КАСПАРОВ, А.В. ВАСЮТИН, Ю.Л. ТОНКИХ, О.В. ПЕРЕТЯТКО
Эффективность рабепразола для лечения кислотозависимых заболеваний 116

■ РЕВМАТОЛОГИЯ

Н.А. ХИТРОВ
Параартикулярные ткани: варианты поражения и их лечение. . 120

Н.В. ЧИЧАСОВА
Современные международные и национальные рекомендации по ведению больных остеоартрозом. Вопросы стратегии и тактики 132

Б.С. БЕЛОВ, М.С. НАУМЦЕВА, Г.М. ТАРАСОВА
Вакцинация в ревматологии: эволюция взглядов на проблему . 142

■ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

К.В. АНТОНОВА, М.М. ТАНАШАН, Т.И. РОМАНЦОВА, О.В. ЛАГОДА, А.А. ШАБАЛИНА
Показатели углеводного обмена и риск гипогликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа и ишемическими цереброваскулярными заболеваниями 148

■ ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

В.Г. МОРОЗОВ, А.А. ИШМУХАМЕТОВ, Т.К. ДЗАГУРОВА, Е.А. ТКАЧЕНКО
Клинические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России. 156

■ ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

Е.В. ЯНИ, К.Е. СЕЛИВЕРСТОВА
Консервативное лечение нейротрофических кератитов 162

■ ПРАКТИКА

Л.В. ЛУСС
Комплексный подход к терапии гриппа и ОРВИ 168

Л.В. ЛОВЦОВА
Применение препарата железа (III) гидроксид полимальтозат при лечении железодефицитной анемии у детей 174

О.А. ГРОМОВА, И.Ю. ТОРШИН, Е.А. ДИБРОВА, А.В. ГИЛЕЛЬС, В.И. ДЕМИДОВ
Гидролизаты плаценты человека в реконструктивной терапии соединительной ткани хряща и суставов. 178

■ ДИССЕРТАНТ

В.В. СОКОЛОВ, Д.В. СОКОЛОВ, Л.В. ТЕЛЕГИНА, А.Л. НИКОЛАЕВ, А.П. КИРЮХИН, Ю.Л. КУДРЯВЦЕВА, А.Д. КАПРИН
Новые технологии в криохирургии при эндоскопическом лечении опухолей дыхательных путей. 186

С.Ю. КОСЮГА, Д.И. БОТОВА
Динамика интенсивности кариеса зубов у пациентов с несъемными ортодонтическими конструкциями. 191



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза МЗ РФ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой
Анциферов М.Б., академик РАЕН, д.м.н., профессор, 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
Богачев 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 последипломного образования» МЗ РФ
Ильина Н.И., д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, главный врач клиники института
Ишмухаметов А.А., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГУП «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», ФАНО
Коровина Н.А., академик РАМТН, д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного 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 последипломного образования» МЗ РФ, кафедра оториноларингологии
Недогода С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ
Парфенов В.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Прилепская В.Н., д.м.н., профессор, 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
Русakov 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 последипломного образования
Шестакова М.В., академик 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., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической кардиологии НИИ физико-химической медицины

Главный редактор: Айдар Ишмухаметов, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор
Редакция: ООО «РЕМЕДИУМ»
Генеральный директор: Татьяна Косарева
Шеф-редактор: Александр Хитров
Ответственный за выпуск: Ирина Филиппова
Редакционная коллегия: Людмила Головина, Наталия Марченко, Юлия Чередниченко
Ответственный секретарь: Мария Панарина
Корректоры: Сергей Папилов, Светлана Шведова
Отдел продвижения и распространения: Марина Ткачева, Андрей Качалин, podpiska@remedium.ru

Тел./факс: (495) 780-34-25/26/27 (многоканальный).
Для корреспонденции: Россия, 105082, Москва, а/я 8. www.remedium.ru, med-sovet.pro
Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.
Свидетельство о регистрации ПИ №ФС 77-30814 от 26.12.2007.
ISSN 2079-701X
Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ.
Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции, исключительные (имущественные) права с момента получения материалов принадлежат редакции. Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия издательства не допускается.
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.
Материалы, помеченные знаком , публикуются на правах рекламы.
Номер подписан в печать 28 марта 2017 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита ABC 

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2017

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 РМАНПО, СПбГМУ, Москва, Санкт-Петербург. АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ». Обязательно указываются 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.



Глубокоуважаемые коллеги!

Предлагаемый вашему вниманию номер выходит в преддверии очередного, XXIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Конгресс «Человек и лекарство» является уникальной возможностью для ученых и практикующих врачей обменяться опытом и важнейшими достижениями в различных областях медицинской науки. Участники Конгресса получают возможность ознакомиться с приоритетными направлениями и перспективами развития медицины как в России, так и за рубежом. Особое место на Конгрессе занимают вопросы непрерывного медицинского образования врачей. Являясь политематическим, Конгресс «Человек и лекарство» охватывает все области медицины и дает возможность для эффективного обмена информацией между врачами различных специальностей.

Номер журнала «Медицинский совет. Терапия» также является политематическим и предлагает ознакомиться со статьями, посвященными различным направлениям клинической медицины. Так, в разделе, где затрагиваются проблемы неврологии, читатели смогут ознакомиться с современными методами диагностики и лечения спастических состояний, болевого синдрома в спине, тактикой ведения пациентов с двигательными и речевыми нарушениями, а также с многими другими материалами.

Актуальными являются проблемы, связанные с поражением желудочно-кишечного тракта, что вызвано их широкой распространенностью среди различных групп населения и влиянием на качество жизни пациентов. В номере рассматриваются проблемы функциональных гастроинтестинальных расстройств, желчнокаменной болезни, принципы лечения антибиотико-ассоциированной диареи, роли пробиотиков в лечении *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний.

В материалах номера обсуждаются вопросы лечения поражений параартикулярных тканей, остеоартроза, вакцинации в ревматологии. Несомненно, большой интерес представляет материал, посвященный клиническим особенностям геморрагической лихорадки с почечным синдромом.

Мы надеемся, что материалы, представленные в этом номере, будут полезны врачам любых специальностей и помогут им существенно улучшить качество оказания медицинской помощи пациентам.

Александр Хитров,
шеф-редактор журнала «Медицинский совет»

ЮБИЛЕЙ!

25 марта 2017 г. исполняется 60 лет д.м.н., профессору, заведующему кафедрой нервных болезней и директору клиники нервных болезней ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» МЗ РФ Владимиру Анатольевичу ПАРФЕНОВУ.



В.А. Парфенов в 1980 г. закончил с отличием лечебный факультет Первого ММИ имени И.М. Сеченова, затем прошел обучение в клинической ординатуре и аспирантуре на кафедре нервных болезней. В 1986 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Функциональное состояние спинальных центров у больных с острым нарушением мозгового кровообращения», в 1993 г. – докторскую диссертацию «Нарушения гемодинамики при цереброваскулярных заболеваниях и пути их коррекции». С 1985 г. работает на кафедре нервных болезней сначала в должности научного сотрудника, затем – доцента, с 1994 г. – в должности профессора. С 2012 г. – заведующий кафедрой нервных болезней и директор клиники нервных болезней Первого МГМУ имени И.М. Сеченова.

Научная работа В.А. Парфенова посвящена сосудистым заболеваниям головного мозга, профилактике ишемического инсульта, когнитивным нарушениям сосудистого генеза, головокружению и

неспецифическим болям в спине. Под его руководством защищено 10 кандидатских диссертаций. В.А. Парфенов регулярно выступает с научными докладами, лекциями для врачей по актуальным вопросам неврологии.

В.А. Парфенов является главным редактором номера «Неврология» журнала «Медицинский совет», главным редактором журнала «Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика», членом редакционной коллегии журналов «Клиническая геронтология», «Неврологический журнал», «Болезни сердца и сосудов». Принимает активное участие в работе Национальной ассоциации по борьбе с инсультом, Московского и Всероссийского обществ неврологов, Московского общества терапевтов.

Редакция журнала «Медицинский совет» сердечно поздравляет Владимира Анатольевича с юбилеем, желает ему крепкого здоровья, благополучия и дальнейших творческих успехов.



ПЛАНИРУЕТСЯ СОЗДАНИЕ СОВЕТА ПО ЭТИКЕ В ОБЛАСТИ БИОМЕДИЦИНЫ

Минздрав РФ планирует создать Совет по этике в области биомедицины. Как сообщается на сайте министерства, основными задачами данного органа станет проведение этической экспертизы документов, связанных с проведением клинических исследований биомедицинского клеточного продукта, а также выдача соответствующих заключений о возможности или невозможности их проведения.

Ожидается, что в состав Совета по этике войдут представители медицинских, научных организаций, образовательных учреждений высшего профессионального образования, а кроме этого, представители общественных организаций и средств массовой информации.

Нормативные правовые акты, разработанные Минздравом России, определяют требования к квалификации и опыту работы экспертов, входящих в состав Совета, а также порядок организации и проведения этической экспертизы.

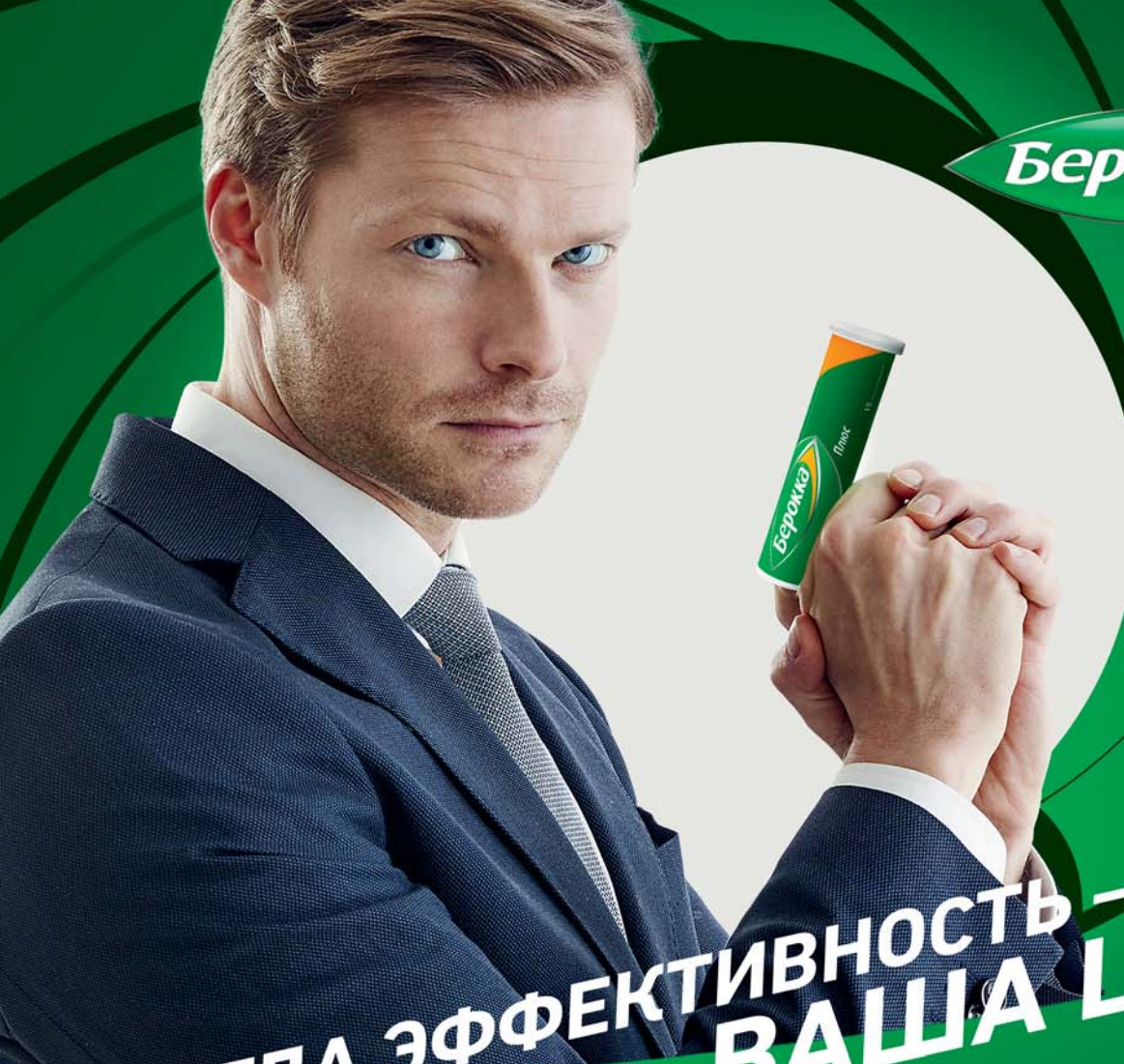


ТРОМБЭКТОМИЮ НЕОБХОДИМО ПРОВОДИТЬ КАК МОЖНО БЫСТРЕЕ

Данные, полученные на основании анализа регистра пациентов STRATIS, показывают, что шансы на благоприятный исход болезни у пациентов с острым ишемическим инсультом, которых сначала доставляли в первичные центры для лечения инсультов и только затем транспортировали в специализированные центры, намного ниже, чем у пациентов, которые сразу попадали в специализированные центры. Это связано с существенной задержкой проведения механической тромбэктомии среди пациентов первой группы.

Такие данные получены в регистровом исследовании. Регистр включал 984 пациента из академических и неакадемических медицинских центров США. Тромбэктомия была проведена у всех пациентов в течение 8 ч от начала клинических проявлений инсульта. Средний возраст пациентов составил 67 лет; средний балл по шкале инсульта Национального института здоровья – 17,3; 64% пациентов внутривенно вводился тканевый активатор плазминогена (ТАП). Через 90 дней благоприятный исход (баллы 0–2 по модифицированной шкале Ранкина) наблюдался у 56,6% пациентов. В исследовании был сделан упор на оценку времени, которое проходит от начала клинических проявлений инсульта до проведения тромбэктомии, а также на определение процента благоприятных исходов в зависимости от того, как скоро была проведена тромбэктомия. Михаэль Фрохлер (Michael Froehler), врач из медицинского центра Университета Вандербильта (Vanderbilt University Medical Center), представил данные, показывающие, что среднее время от начала клинических проявлений инсульта до ревазуляризации составило 202 мин для пациентов, сразу отправленных в специализированные центры, и 312 мин для пациентов, которые вначале были доставлены в первичные центры для лечения инсультов и только затем перевезены в специализированные центры. Через 90 дней клинические результаты также были лучше в первой группе, в которой 0–2 балла по модифицированной шкале Ранкина получили 60% пациентов (299 из 498). Во второй группе такой результат показали лишь 52,5% пациентов (214 из 408). Комментируя результаты исследования, Эрик Смит (Eric Smith), врач из Университета Калгари (University of Calgary), сказал: «Это действительно важные данные. Каждый врач хочет найти ответ на вопрос, как улучшить систему работы, чтобы вовремя провести механическую тромбэктомию как можно большему числу пациентов, которым она необходима. Дилемма состоит в том, стоит ли вначале заезжать в первичный центр для лечения инсультов. Полученные данные дают возможность разработать некоторые инструкции на этот счет».





Берокка®

КОГДА ЭФФЕКТИВНОСТЬ —
ВАША ЦЕЛЬ

Берокка. Витамины для мозга

Максимально полный комплекс витаминов группы В

- Улучшает внимание¹
- Усиливает концентрацию¹
- Повышает работоспособность^{1,2}



¹ Kennedy D.O. et al. Vitamins and psychological functioning: a mobile phone assessment of the effects of a B vitamin complex, vitamin C and minerals on cognitive performance and subjective mood and energy. Hum Psychopharmacol. 2011 Jun-Jul;26(4-5):338-47.

² Под улучшением работоспособности подразумевается повышение умственной и физической выносливости.

Берокка® Плюс. Таблетки шипучие/таблетки, покрытые пленочной оболочкой. МНН или группировочное название: поливитамины + минералы. Показания к применению: дефицит или состояние, сопровождающееся повышенной потребностью в витаминах группы В, витамине С и цинке. Способ применения и дозы: 1 таблетка в день. Таблетки шипучие предварительно следует растворить в стакане воды. Рекомендуемая продолжительность курса лечения составляет 30 дней. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, гиперкальциемия, гипермагниемия, мочекаменная болезнь (нефролитиаз, уриатиаз), гемохроматоз, гипероксалурия, нарушение функции почек, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, непереносимость фруктозы, возраст до 15 лет. С осторожностью: при атрофическом гастрите, заболеваниях кишечника, поджелудочной железы, при синдроме недостаточности всасывания витамина В12. Применение в период беременности и лактации: не рекомендовано. Витамины и минералы, содержащиеся в препарате Берокка Плюс, проникают в грудное молоко. Побочное действие: редко аллергические реакции (крапивница, сыпь, отек гортани, анафилактический шок). Возможны легкие желудочно-кишечные расстройства, головная боль, тошнота, рвота, бессонница, возбужденность. У пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы аскорбиновая кислота может вызвать гемолитическую анемию. Особые указания: при имеющейся непереносимости некоторых сахаров, перед приемом препарата необходимо проконсультироваться с врачом. Пациенты, принимающие другие лекарственные средства, должны проконсультироваться с врачом, перед тем как начать прием препарата. Не следует превышать рекомендуемую суточную дозу препарата. Таблетка шипучая содержит 272 мг натрия, пациентам, соблюдающим низкоосолевую диету, рекомендуется прием таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Рег. номер таблетки шипучие: ЛС-001548, инструкция по применению от 16.11.2016. Рег. номер таблеток, покрытых оболочкой: ЛС-001921, инструкция по применению от 11.10.2016. Полную информацию см. в инструкции по применению.

Информация для медицинских и фармацевтических работников. L.RU.MKT.CC.03.2017.1706.

АО «БАЙЕР», 107113, г. Москва, ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2. Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс: 8 (495) 231-12-02.



«ЖИВЫЕ» ЙОГУРТЫ ПОБЕЖДАЮТ ДЕПРЕССИЮ

Новое исследование показало, что бактерия *Lactobacillus*, обладающая пробиотическими свойствами и содержащаяся в «живых» йогуртах, снимает симптомы депрессии у мышей. Кроме того, выявлен особый метаболический путь, который напрямую связывает состояние кишечной микрофлоры с психическим здоровьем. Исследование было проведено учеными из университета Вирджинии (University of Virginia).

С помощью доклинических моделей депрессии ученые под руководством Албана Гаулиера (Alban Gaultier) изучили кишечную микрофлору мышей до и после того, как животные подвергались воздействию хронического стресса. Оказалось, что в кишечнике животных, подвергавшихся стрессу, существенно уменьшилось количество бактерий *Lactobacillus* и при этом увеличилось содержание циркулирующих метаболитов кинуренина – вещества, которое играет важную роль в патогенезе депрессивных расстройств. У животных проявились симптомы депрессии. После того как количество бактерий *Lactobacillus* в кишечнике мышей было восстановлено с помощью *L. reuteri*, метаболизм кинуренина пришел в норму, как и поведение животных.

Авторы исследования высказали предположение, что бактерии *Lactobacillus* подавляют синтез кинуренина в кишечнике. Для проверки этого предположения ученые провели следующий эксперимент. Мышам, получавшим бактерии *Lactobacillus* с пищей, ученые искусственно повысили уровень кинуренина. После этого симптомы депрессии стали проявляться вновь.

«Наши данные позволяют понять, каким образом компонент микрофлоры (*Lactobacillus*) вносит вклад в регулирование метаболизма хозяина и повышает устойчивость к стрессу», – пишут исследователи в своей статье. Ученые надеются, что их открытие окажется справедливым и для человека и сможет помочь найти новые способы лечения депрессии и других расстройств, в частности тревожных состояний.



МОЗГ СУЩЕСТВЕННО АКТИВНЕЕ, ЧЕМ СЧИТАЛОСЬ РАНЬШЕ

Ученые из Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе (University of California – Los Angeles, UCLA) выявили новую роль дендритов – разветвленных отростков нейрона, которые, как считалось до сих, являются пассивными каналами для передачи импульсов. А генерируют короткие электрические импульсы так называемые шипы, сомы (тело нервной клетки), которые таким образом активируют дендриты.

Новое исследование обнаружило, что дендриты сами могут генерировать импульс, создавая почти в 10 раз больше шипов, чем сомы, и поставило под сомнение прежнюю версию, что именно сомы отвечают за восприятие, обучение и формирование памяти. Недавние исследования в срезах головного мозга показали, что дендриты могут генерировать шипы. Но не было ясно, ни когда это происходит, ни как часто. К тому же долгое время составляло проблему измерение электрической активности дендритов: в исследованиях с лабораторными крысами ученые обнаружили, что размещение электродов в самих дендритах в двигающихся животных убивает эти клетки. Но команда UCLA разработала новую методику, которая позволяла размещать электроды вблизи дендритов, а не в них. С помощью этого метода ученые оценивали активность дендритов в течение четырех дней у крыс, которые свободно перемещались внутри большого лабиринта. Проводя измерения дендритов в задней теменной коре, которая играет ключевую роль в планировании движения, ученые обнаружили гораздо большую активность в дендритах, чем в сомах. Примерно в пять раз больше шипов, пока крысы спали, и до 10 раз больше, когда бодрствовали.

«Многие предыдущие модели предполагали, что обучение происходит, когда клеточные тела двух нейронов активны одновременно, – говорит Джейсон Мур (Jason Moore), научный сотрудник UCLA и руководитель исследования. – Наши результаты показывают, что обучение может происходить, когда входной нейрон активен одновременно с дендритом, к тому же разные части дендритов могут быть активны в разное время». Ученые также обнаружили, что дендриты вызывают большие колебания напряжения. И если сомы генерировали только бинарные всплески наподобие цифровых устройств, то дендриты показывали большие аналоговые колебания. Это серьезный отход от той теории, которой неврологи придерживались последние 60 лет.



ИНФАРКТ И ДИАБЕТ МОЖНО ПРЕДСКАЗАТЬ ПО ЭКСПРЕСС-АНАЛИЗУ КРОВИ

Ученые разработали простой тест для определения будущего риска развития хронических заболеваний.

Результаты обычных анализов крови в сочетании с информацией о возрасте пациента могут стать инструментом, позволяющим оценить будущий риск хронических заболеваний. Эти результаты исследования, проведенного учеными из Института сердца медицинского центра в Солт-Лейк-Сити (Intermountain Medical Center Heart Institute in Salt Lake City), были озвучены на 66-й ежегодной научной сессии Американской коллегии кардиологов. Этот простой показатель риска может предсказать начало наиболее распространенных хронических заболеваний: диабет, почечную и сердечную недостаточность, ишемическую болезнь сердца, включая инфаркт миокарда, фибрилляцию предсердий, инсульт, деменцию и хроническую обструктивную болезнь легких. Точность прогноза в выявлении пациентов, у которых будет диагностировано хроническое заболевание в течение трех лет после тестирования, составляет 77–78%. Тест был создан на основе данных, полученных в результате оценки здоровья мужчин и женщин, не имевших хронических заболеваний. А затем опробован в другой группе добровольцев.

Среди женщин, получивших умеренную оценку теста, хронические заболевания диагностировались в три раза чаще по сравнению с пациентами с низким показателем теста. При высоких же баллах теста заболевания диагностировались в 11 раз чаще. У мужчин риски были еще выше. Умеренная оценка теста повышала вероятность развития хронического заболевания в 5 раз, а высокие баллы – уже в 14 раз. Ученые подчеркивают, что основные преимущества их теста – возможность избежать серьезных осложнений и уменьшить расходы на здравоохранение. «Ведь профилактика здорового образа жизни обходится намного дешевле, чем лечение инфаркта», – заключает Хэйди Мэй.





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.

ПНЕВМОКОККОВАЯ ВАКЦИНА СНИЗИЛА ЧИСЛО БАКТЕРИЕМИЙ У ДЕТЕЙ НА 95%

Вместо быстро сдающей свои позиции пневмококковой инфекции на первый план у детей выходят другие причины бактериемии. Использование 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины (PCV13) на 95% снижает бактериемию пневмококка у детей. Таковы результаты исследования американских ученых, оценивавших причины бактериемии у детей в возрасте от 3 месяцев до 3 лет. Доктор Тара Гринхоу (Tara Greenhow) из Kaiser Permanente Northern California и ее коллеги оценивали три временных промежутка: до введения 7-валентной пневмококковой вакцины (PCV7), промежуток от введения PCV7 до появления PCV13 и, наконец, после внедрения в клиническую практику PCV13. Выяснилось, что, например, пневмококковые карбункулы после появления в арсенале педиатров PCV13 стали встречаться на 95,3% реже (74,5 на 100 000 детей в год в первом изучаемом периоде, 10 – во втором и 3,5 – в третьем). При этом на первый план вышли другие инфекции, прежде всего кишечная палочка, сальмонелла и золотистый стафилококк. В третьем изучаемом периоде, то есть после внедрения PCV13, в крови детей фиксировался 21 патоген, из которых на три перечисленных возбудителя пришлось 77% случаев. 76% бактериемий в постPCV13-периоде распределились следующим образом: 34% – инфекции мочевыводящих путей, 17% – гастроэнтериты, 8% – пневмонии, еще 8% – остеомиелиты, 6% – инфекции кожи и подкожной клетчатки, 3% – прочее. У детей от 3 до 11 месяцев самой частой причиной бактериемии оказалась кишечная палочка, в 93% случаев источником бактериемии становились мочевыводящие пути. Такое перераспределение возбудителей в педиатрической практике необходимо учитывать, подчеркивает доктор Гринхоу. Это может сказаться как на диагностическом поиске, так и на подборе антибактериальных препаратов.



ПОДТВЕРЖДЕНА ЭФФЕКТИВНОСТЬ КАННАБИНОИДОВ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ

Ученые из Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН и МФТИ в своей работе показали, что против эпилепсии помогают аналоги веществ, содержащихся в конопле, которые производит сам организм. «Мы показали, что симптомы эпилепсии могут значительно ослабевать либо полностью блокироваться, если подопытным животным вместе с веществом, которое их вызывает, вводить препараты, активирующие деятельность эндоканнабиноидной системы мозга», – приводит пресс-релиз слова Валентины Кичигиной, заведующей лабораторией системной организации нейронов ИТЭБ РАН, доктора биологических наук. Биологи смоделировали развитие височной эпилепсии у морских свинок, используя нейротоксин, вызывающий при введении в организм животных так называемый эпилептический статус, после чего ввели в мозг животных вещества, которые стимулировали работу эндоканнабиноидной системы. Оказалось, что активация выработки эндоканнабиноидов нормализует электрическую активность в мозге и снижает дисбаланс в деятельности гиппокампа. Кроме того, эндоканнабиноиды защитили клетки гиппокампа – несмотря на действие нейротоксина, гиппокамп остался практически неповрежденным. Ученые считают, что активация эндогенной каннабиноидной системы может помочь не только при эпилепсии, но и при лечении повреждений мозга, вызванных нейротоксинами.



КОМБИНАЦИЯ ЧЕТЫРЕХ ПРЕПАРАТОВ СПРАВИЛАСЬ С ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Применялись капсулы, содержащие ирбесартан, амлодипин, гидрохлортиазид и ателолол. В большинстве случаев лечение больных гипертензией во всем мире сводится к монотерапии, и частота контроля невысока по той причине, что монотерапия позволяет достичь снижения артериального давления в среднем приблизительно на 9/5 мм рт. ст. Так как существует потребность в разработке стратегий контроля артериального давления с повышенной эффективностью и переносимостью, группа австралийских исследователей решила определить, позволит ли комбинированная терапия с использованием препаратов в ультранизкой дозе решить эту проблему. Они провели рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое перекрестное исследование с использованием четверного средства – капсулы, содержащей четыре гипотензивных препарата, каждый в четвертной дозе (ирбесартан 37,5 мг, амлодипин 1,25 мг, гидрохлортиазид 6,25 мг и ателолол 12,5 мг). Набор больных гипертензией, ранее не проходивших лечения, проводили в четырех исследовательских центрах общины западного Сиднея, Новый Южный Уэльс (Австралия), преимущественно усилиями врачей общей практики. Участников случайным образом распределяли с помощью компьютера в группу приема четверной таблетки или группу приема, соответствующего плацебо в течение 4-недельного курса. Затем был 2-недельный курс вымывания, после которого принимали другой исследуемый препарат в течение 4 недель. Данное исследование зарегистрировано в регистре клинических исследований Австралии и Новой Зеландии под номером ACTRN12614001057673. Исследование завершено спустя 1 год, после чего были представлены результаты конечного анализа. Результаты этого небольшого исследования в контексте сведений, полученных в ранее проведенных рандомизированных исследованиях, показали, что преимущества терапии с применением препаратов разных классов в четвертной дозе могут складываться, что позволяет достичь клинически значимого снижения артериального давления. Для изучения эффективности в сравнении с обычными методами лечения, а также долгосрочной переносимости необходимы дополнительные исследования, подчеркивают авторы.





CHRU/CHFLX/0003/16b



НОВИНКА!

ФЛИКСОНАЗЕ®

**ПЕРВЫЙ БЕЗРЕЦЕПТУРНЫЙ
ГКС СПРЕЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
АЛЛЕРГИИ¹**



**При одном применении в сутки устраняет все симптомы
аллергического ринита (назальные и глазные):²,³**

- Заложенность носа
- Чихание
- Зуд в глазах⁴
- Насморк
- Зуд в носу
- Слезотечение



**Положительный профиль безопасности: абсолютная
пероральная биодоступность менее 1%**



Разрешен к применению детям с 4х лет

АО «ГлаксосмитКляйн Хелскер», РФ, 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, +7 (495) 777-98-50

¹В классе безрецептурных кортикостероидов для интраназального применения; ГРЛС, 2016 год. ²Инструкция по медицинскому применению препарата, РУ ПН015682/01 от 08.04.2009. ³Аллергология и иммунология: национальное руководство/ под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной, 2009, с 396-406. ⁴Типичный глазной симптом, связанный с аллергическим ринитом

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

СОВРЕМЕННОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: ЗА И ПРОТИВ

Алгоритм лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) включает три основных этапа: общие мероприятия; начальная лекарственная терапия; комбинированная лекарственная терапия и интервенционные методы при недостижении адекватного ответа на начальную терапию. Специфическая терапия включает антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ), простаноиды, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ5) и стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (рГЦ). Комбинированная специфическая терапия – одновременное применение более чем одного класса специфических лекарственных средств – является привлекательным подходом, учитывая злокачественный характер течения и сложность патогенеза ЛАГ, а также успешный опыт применения комбинации препаратов в лечении системной артериальной гипертонии и сердечной недостаточности. В статье показано, что до настоящего времени вопросы о необходимости и своевременности назначения комбинированной ЛАГ-специфической терапии, а также выборе рациональных комбинаций требуют дальнейшего изучения. Результаты рандомизированного исследования COMPASS-2 не доказали, что присоединение бозентана к стабильной терапии силденафилом более эффективно, чем монотерапия силденафилом, увеличивает время до развития первого события заболеваемости/смертности у больных ЛАГ. В метаанализе H.I. Liu и соавт. показали, что монотерапия приводит к значительному снижению смертности у пациентов ЛАГ, функционального и гемодинамического статуса по сравнению с плацебо или стандартной терапией. Комбинированная терапия связана со значительным улучшением функционального и гемодинамического статуса, но смертность больных по сравнению с монотерапией значимо не снижалась. Комбинированная терапия по сравнению с монотерапией сопряжена со значительным увеличением частоты отмены из-за неблагоприятных эффектов.

Концепция преимуществ стимуляторов рГЦ над ИФДЭ5 изучалась в международном многоцентровом открытом исследовании IIIb фазы RESPITE (Riociguat Clinical Effects Studied in Patients With Insufficient Treatment Response to PDE5) по оценке безопасности и эффективности перехода с терапии ИФДЭ5 на терапию риоцигуатом у пациентов ЛАГ, не достигших целей лечения при применении ИФДЭ5. В исследование включались больные с функциональным классом III (ВОЗ), дистанцией в тесте 6-минутной ходьбы (Д6МХ) 165–440 м, сердечным индексом $<3,0$ л/мин/м², легочным сосудистым сопротивлением >400 дин·с·см⁻⁵, средним давлением в легочной артерии >30 мм рт. ст., ДЗЛК ≤ 15 мм рт. ст. несмотря на прием стабильных доз силденафила в максимальной дозе 80 мг 3 р/сут или тадалафила в максимальной дозе 40 мг 1 р/сут. Часть больных получали также АРЭ. Конечными точками явились Д6МХ, гемодинамические параметры к 24 неделе; динамика ФК (ВОЗ), уровень NT-proBNP, также оценка качества жизни, % больных с развитием клинического ухудшения к 12 и 24 неделе наблюдения.

После отмены ИФДЭ5 больные получали риоцигуат. По данным промежуточного анализа, к 24-й неделе у 50% пациентов отмечалось улучшение ФК с III (ВОЗ) до II (ВОЗ), увеличение Д6МХ с 353 ± 78 до 392 ± 112 м ($n = 25$); улучшение гемодинамических параметров и уровня NT-proBNP, что может указывать на то, что замена терапии ИФДЭ5 на риоцигуат у пациентов с недостаточным ответом является перспективной. Этот аспект требует дальнейшего изучения, как подчеркивается в Российских рекомендациях по легочной гипертензии 2016 г.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, комбинированная специфическая терапия, COMPASS-2, RESPITE, силденафил, риоцигуат.

T.V. MARTYNYUK, MD, S.N. NAKONECHNIKOV, MD, Prof., I.Ye. CHAZOVA, Acad. RAS, Prof., MD

The Russian Cardiology Research and Production Complex, Moscow, Russia

ASPECTS OF MODERN COMBINATION SPECIFIC THERAPY OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION: THE PROS AND CONS

The treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension (PAH) includes three main stages: general measures; induction drug therapy; combined drug therapy and intervention methods for patients who fail to respond adequately to induction therapy. The specific therapy includes endothelin receptor antagonists (ARE), prostanoids, phosphodiesterase type 5 inhibitor (PT5I) and soluble guanylate cyclase stimulators (rGCS). The combined specific therapy, which means the simultaneous use of more than one class of specific drugs, is an attractive approach, taking into account the malignancy and complexity of PAH pathogenesis, and the successful experience in using medication combinations in the treatment of systemic arterial hypertension and heart failure. The article shows that down to recent times the issues of necessity and timeliness of the combined PAH-specific therapy, and the choice of rational combinations, require further study. The COMPASS-2 randomized study did not prove that the adding bosentan to the stable sildenafil therapy is more effective than sildenafil monotherapy, and extends the time to the development of the first morbidity event/ mortality in PAH patients. The meta-analysis of H.I. Liu et al. showed that the monotherapy leads to a significant reduction in mortality in patients with PAH, improvement of functional and hemodynamic status compared with the placebo or standard therapy. The combined therapy is associated with a significant improvement in functional and hemodynamic status, but the mortality of patients did not decrease reliably compared with the monotherapy. The combined therapy is associated with a significant increase in cancellation frequency due to adverse effects as compared with the monotherapy.

The concept of the advantage of rGC stimulants over PT5I was studied in an international multicentre open-label IIIb phase RESPITE (Riociguat Clinical Effects Studied in Patients With Insufficient Treatment Response to PDE5) study of the safety and efficacy of the transition from the PT5I therapy to riociguat therapy in patients with PAH who did not achieve the treatment goals when using PT5I. The study included patients with functional capacity III (WHO), a distance of 165–440 m in the 6-min walk distance (6MWD), cardiac index <3.0 l/min/m², pulmonary vascular resistance >400 dyne·s·cm⁻⁵, the average pressure in the pulmonary artery >30 Hg mm despite receiving stable doses of sildenafil in the highest dose of 80 mg 3 times a day or tadalafil in the highest dose of 40 mg 1 once a day. A part of patients also received an endothelin receptor antagonist (ERA). The clinical endpoints included changes in 6MWD, hemodynamics from baseline to Week 24 of therapy, WHO FC, the NT-proBNP levels, the quality of life evaluation, and % patients developing clinical worsening from baseline to Week 12 and 24 of therapy.

After cancellation of PDE5i, the patients received riociguat. The interim analysis of the study showed that 50% of patients had improved to WHO FC II from III, increased 6MWD from 353 ± 78 to 392 ± 112 m ($n = 25$); improved hemodynamic parameters and NT-proBNP levels by Week 24, which may indicate that patients with an insufficient response to PDE5i therapy may benefit from a transition to riociguat. This approach should be further investigated, as suggested by 2016 Russian Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, combined specific therapy, COMPASS-2, RESPITE, sildenafil, riociguat.

Алгоритм лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) включает три основных этапа: общие мероприятия; начальная лекарственная терапия; комбинированная лекарственная терапия и интервенционные методы при недостижении адекватного ответа на начальную терапию [1–4]. Специфическая терапия ЛАГ направлена на такие мишени патогенеза заболевания, как активация системы эндотелина, дефицит простациклина и оксида азота (NO) [2–4, 5]. В нашей стране и за рубежом в клиническую практику для лечения этой категории пациентов внедрены антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ), простаноиды, а на мишень NO воздействуют два класса лекарственных препаратов – ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ5) и стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (рГЦ) [2, 3].

Комбинированная специфическая терапия – одновременное применение более чем одного класса специфических лекарственных средств – является привлекательным подходом, учитывая злокачественный характер течения и сложность патогенеза ЛАГ, а также успешный опыт применения комбинации препаратов в лечении системной артериальной гипертензии и сердечной недостаточности [2, 3, 6, 7]. Однако до настоящего времени вопросы о необходимости и своевременности назначения комбинированной ЛАГ-специфической терапии, а

также выборе рациональных комбинаций требуют дальнейшего изучения.

В 2008 г. на IV Всемирном симпозиуме по легочной гипертензии (ЛГ) подчеркивалось, что, несмотря на отсутствие неоспоримых доказательств, комбинированная терапия может рассматриваться как вариант лечения у пациентов с ухудшением состояния на фоне монотерапии [8]. В *таблице 1* представлены рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в которых по крайней мере одна подгруппа больных получала последовательную комбинированную терапию [3, 22].

Большинство исследований, как видно, были краткосрочными, а в качестве первичной конечной точки оценивалась динамика дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (Д6МХ). Стало очевидным, что для изучения роли последовательной комбинированной терапии в стратегии лечения ЛАГ требуются новые контролируемые исследования по оценке эффективности и безопасности комбинированной терапии, а дизайн РКИ должен модифицироваться: следует перейти от краткосрочных к долгосрочным исследованиям с изучением комбинированных первичных конечных точек, которые указывают на прогрессирование заболевания [3].

В метаанализе 6 РКИ, включавших 858 больных, было показано, что в группе комбинации препаратов по срав-

Таблица. Некоторые рандомизированные контролируемые исследования у больных ЛАГ с применением последовательной комбинированной терапии [3, 22]

Препарат	Исследование	Предшествующая терапия	п, больные	Длительность	Первичная конечная точка
Бозентан	EARLY	Отсутствие терапии или силденафил (16%)	185	24 недели	ЛСС, дистанция в тесте 6МХ
	COMPASS-2	Силденафил	334	99 недель	Время до развития клинического ухудшения
Мацитентан	SERAPHIN	Отсутствие терапии или илопрост инг. / силденафил	742	115 нед.	Время до развития клинического ухудшения
Илопрост	STEP	Бозентан	67	12 недель	Дистанция в в тесте 6МХ
	COMBI	Бозентан	40	12 недель	Дистанция в в тесте 6МХ
Трепростинил	Ингал. TRIUMPH	Бозентан или силденафил	235	12 недель	Дистанция в в тесте 6МХ
	Пероральный FREEDOM C1	ЭРА и/или ИФДЭ-5	354	16 недель	Дистанция в в тесте 6МХ
	Пероральный FREEDOM C2	ЭРА и/или ИФДЭ-5	310	16 недель	Дистанция в в тесте 6МХ
Силденафил	PACES	Эпопростенол	264	16 недель	Дистанция в в тесте 6МХ
	Iversen	Бозентан	20	12 недель	Дистанция в в тесте 6МХ
	Pfizer study A1481243	Бозентан	103	12 недель	Дистанция в в тесте 6МХ
Тадалафил	PHIRST	Отсутствие терапии или бозентан (54%)	405	16 недель	Дистанция в в тесте 6МХ
Риоцигуат	PATENT	Отсутствие терапии или ЭРА (бозентан) или простаноиды	443	12 недель	Дистанция в в тесте 6МХ
	PATENT plus	Силденафил	30	18 недель	Систолическое АД в положении лежа
Селексипаг	Phase-2	ЭРА и/или ИФДЭ-5	43	17 недель	ЛСС
	GRIPHON	ЭРА и/или ИФДЭ-5	1 156	74 недель	Время до развития клинического ухудшения

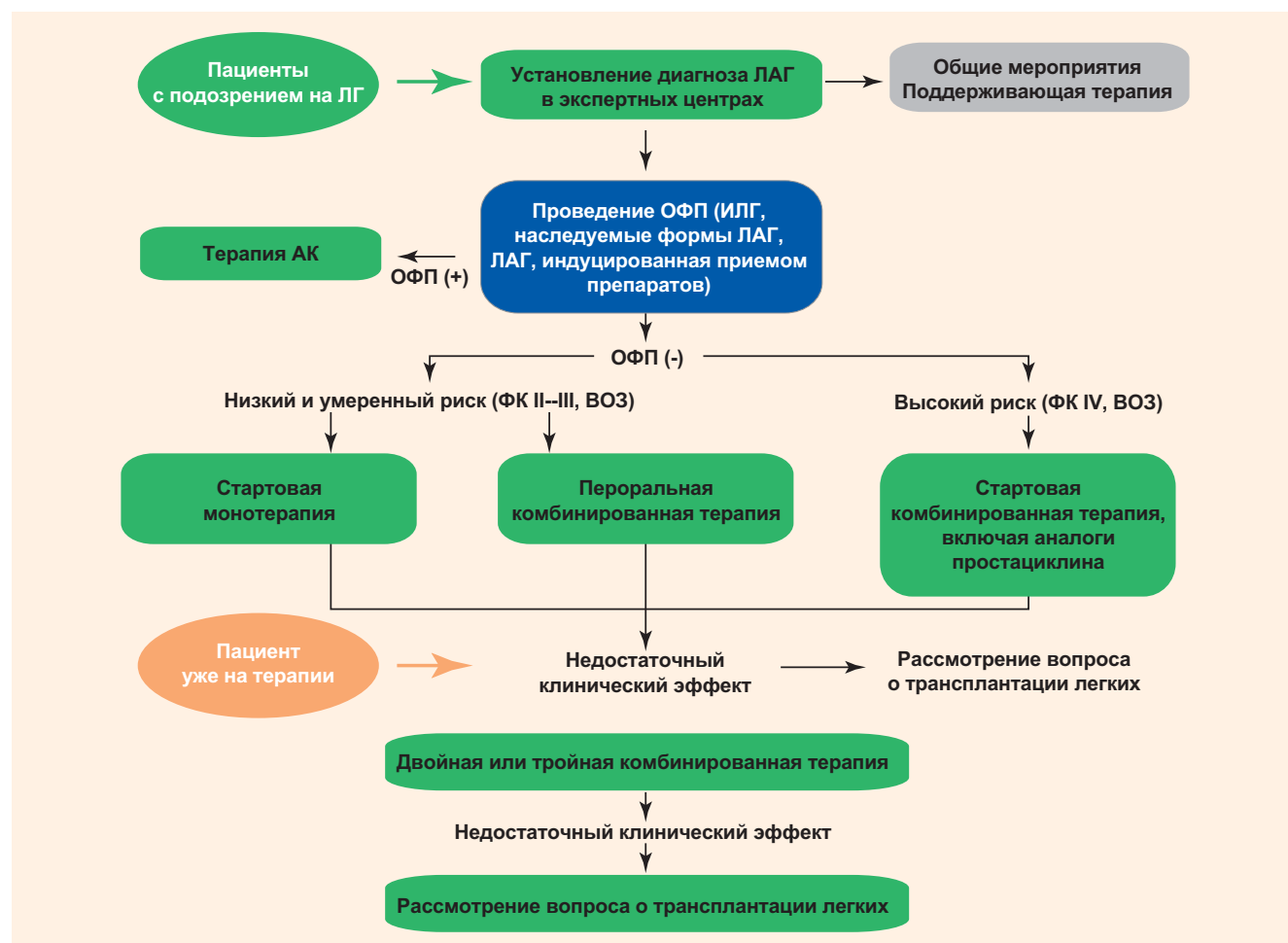
нению с контролем отмечалось значительное снижение риска развития клинического ухудшения (ОР 0,48 (95% ДИ 0,26–0,91), $p = 0,023$), достоверный прирост Д6МХ на +22 м, уменьшение среднего давления в легочной артерии (ДЛАср.), легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), давления в правом предсердии (ДПП). Различий в частоте серьезных нежелательных явлений между группами моно- и комбинированной терапии выявлено не было (ОР 1,17 (95% ДИ 0,40–3,42), $p = 0,77$) [3, 8]. Смертность от всех причин у больных с ЛАГ также достоверно не различалась. Однако следует обратить внимание на то, что выживаемость у пациентов, получавших ЛАГ-специфическую терапию, в целом за последние годы значительно улучшилась. Это создает определенные статистические сложности, когда для получения достоверных результатов требуется включение нескольких тысяч больных [3,8].

В 2013 г. на V Всемирном симпозиуме по ЛГ последовательная комбинированная терапия по-прежнему рассматривалась в качестве оптимального подхода при недостижении целей лечения или ухудшении состояния пациентов на фоне монотерапии. Начальная комбинированная терапия стала рассматриваться в качестве варианта лечения у пациентов не только с функциональным классом (ФК) IV (IIb-C), как это было ранее, но и ФК III (IIb-C) [3].

На рисунке 1 представлен современный алгоритм лечения ЛАГ, в котором показано место комбинированной терапии в стратегии ведения пациентов согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества 2015 г. [3]. Рекомендуется использовать специфическую монотерапию ЛАГ в качестве метода первой линии и присоединять второй или третий препарат (последовательная комбинация) у пациентов, которые не демонстрируют адекватный клинический ответ на лечение [3, 4]. У пациентов с ФК IV (ВОЗ) первоначальная комбинированная терапия также рассматривается в качестве оптимального выбора. До недавнего времени имелся очевидный дефицит данных РКИ, подтверждающих последний подход; однако контролируемые данные в пользу использования последовательной комбинированной терапии, нарастаются, а в некоторых случаях они основаны на результатах долгосрочных наблюдений [4, 8,22].

На протяжении последних 10–15 лет во многих специализированных центрах по лечению ЛАГ комбинированная терапия стала стандартом лечения. Данные регистров показывают, что комбинированная терапия широко используется в лечении пациентов с ЛАГ и может играть определенную роль в улучшении выживаемости [9, 10].

Рисунок 1. Алгоритм лечения легочной артериальной гипертензии [3]



Вместе с тем эффективность и безопасность этого подхода при долгосрочном назначении остается предметом интенсивного изучения.

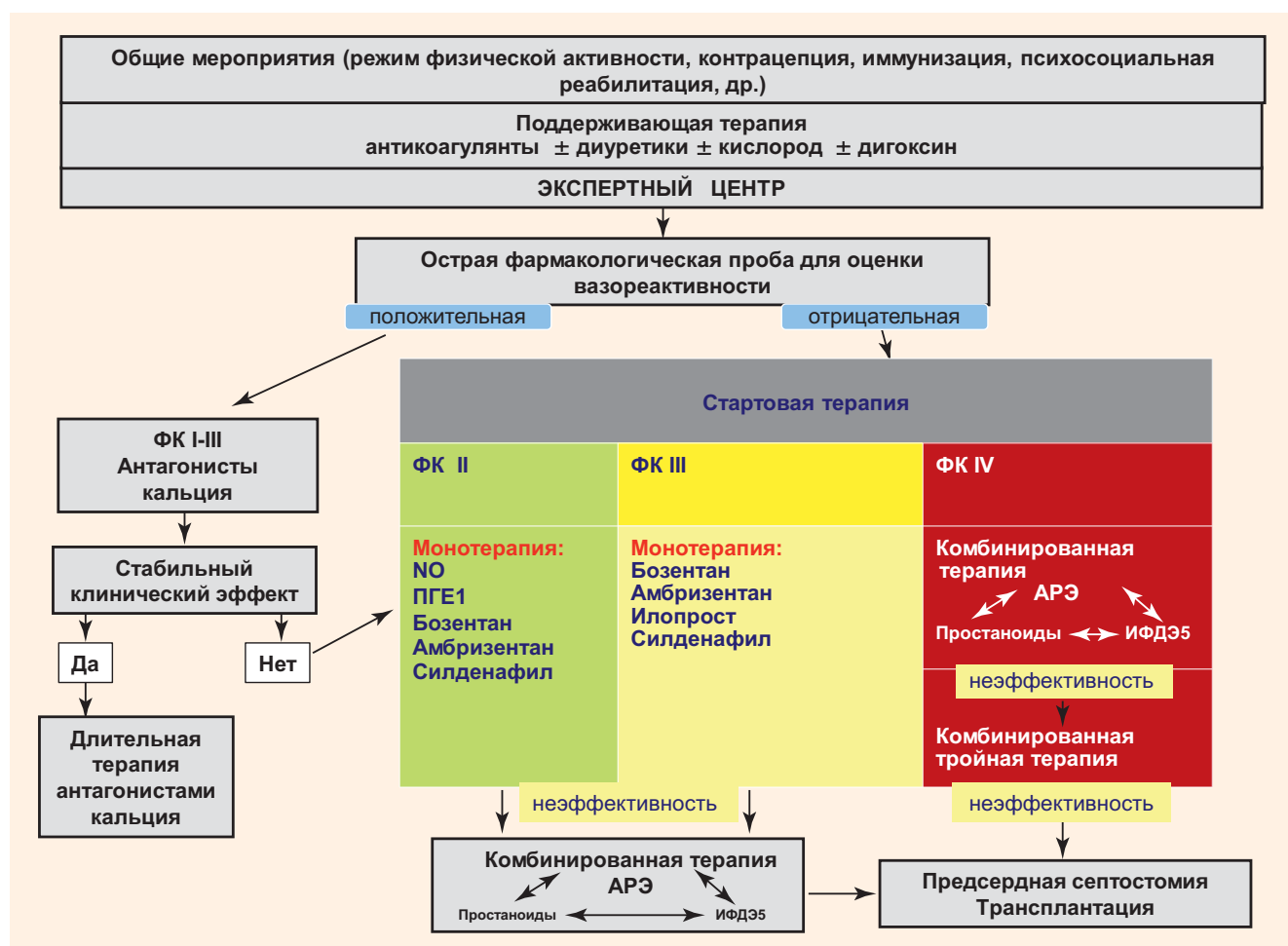
В нашей стране последовательная комбинированная терапия является широко используемой стратегией, хотя уже в 2013 г. для больных ЛАГ с ФК IV, согласно российским рекомендациям, предлагалась двойная специфическая терапия на старте лечения (рис. 2) [2].

Учитывая то, что бозентан и силденафил были первыми препаратами для перорального приема, одобренными в РФ по показанию ЛАГ, они наиболее часто применяются совместно [11]. По данным Российского регистра, среди больных, получающих двойную специфическую терапию, 66% принимают бозентан и силденафил. В пилотной работе В.М. Парамонова изучалась эффективность и безопасность длительной специфической монотерапии бозентаном или силденафилем у пациентов с идиопатической ЛГ (ИЛГ) с ФК II-III (ВОЗ), а также частота их совместного назначения при развитии признаков клинического ухудшения – снижении ФК до III-IV (ВОЗ), Д6МХ > 15% от исходной, появлении или усугублении явлений хронической сердечной недостаточности (ХСН). 25 пациентам исходно назначался бозентан в дозе 125 мг/сут с титрацией до 250 мг/сут через 4 недели, 25 больным –

силденафил в дозе 60 мг/сут. Группы были сопоставимы по исходным демографическим и клиническим характеристикам.

На фоне назначения ЛАГ-специфической монотерапии к 3-му месяцу наблюдения у 9 пациентов, включенных в исследование, отмечалось улучшение ФК и Д6МХ в среднем на +12 м, а у 2 пациентов уже к 3-му мес. наблюдения отмечалось ухудшение клинического статуса и прогрессирование течения основного заболевания. Подобные результаты отмечались в исследовании М.М. Ноерг и соавт., в которое было включено 9 пациентов ИЛГ с ФК III-IV (ВОЗ): после непродолжительного улучшения наблюдалось ухудшение течения основного заболевания [9]. В ходе динамического наблюдения в течение 15 ± 3 мес. монотерапию бозентаном продолжали получать 20 пациентов, силденафилем – 19 пациентов в течение 14 ± 2 мес. У 11 пациентов с ИЛГ (6 пациентов в группе силденафила и 5 пациентов в группе бозентана) в среднем к 9-му ± 3 -му мес. потребовалось присоединение 2-го специфического препарата – бозентана в случае стартовой терапии силденафилем, и наоборот. Причем у двух пациентов, исходно принимавших силденафил, необходимость в присоединении второго специфического препарата отмечалась к 3-му мес. лечения [11].

Рисунок 2. Алгоритм лечения больных ЛАГ [2]



Клиническое ухудшение характеризовалось достоверным снижением Д6МХ и ФК (ВОЗ), ухудшением кардиоторакального индекса по данным рентгенографии органов грудной клетки; повышением СДЛА, ЛСС, снижением сердечного выброса (СВ), сердечного индекса (СИ) и ударного объема (УО) по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС); ухудшением показателей нейрогуморального статуса в виде достоверного повышения уровня NT-proBNP, снижения метаболита простациклина – 6-кето-простогландина F1 α , адреналина, NO, повышения уровня тромбксана B2, норадреналина и эндотелина-1 [11].

Среднее время до развития клинического ухудшения составило 9 ± 3 мес. вне зависимости от препарата первого ряда. В исследовании М.М. Ноерг и соавт. лечение пациентов начиналось с назначения бозентана и время до клинического ухудшения в среднем составляло 11 ± 5 мес. Критериями клинического ухудшения в этой работе считалось уменьшение Д6МХ и снижение ФК, как и в исследовании S.C. Mathai и соавт. [9, 12].

Присоединение второго специфического препарата через 7 ± 2 мес. приводило к значительному улучшению клинического состояния пациентов в виде уменьшения слабости и одышки, улучшения ФК и прироста Д6МХ в среднем на +18 м, достоверному снижению СДЛА (-9 мм рт. ст.), ЛСС (-103 дин * сек/см ^{5}), увеличению СВ (+0,24 л/мин), СИ (+0,28 л/мин*м ^{2}) и УО (+1,52 мл) [11]. На фоне назначения комбинированной специфической терапии бозентаном и силденафилом наблюдалась достоверная положительная динамика всех вышеуказанных показателей нейрогуморального статуса.

В исследовании F. Dardi и соавт. показаниями для назначения последовательной комбинированной терапии было недостижение целей лечения при регулярных (3–4 месяца) визитах: 1) ФК I/II (ВОЗ); 2) Д6МХ ≥ 500 м для пациентов в возрасте ≤ 50 лет или ≥ 380 м для пациентов в возрасте > 50 лет; 3) СИ $\geq 2,5$ л/мин/м ^{2} ; 4) ДПП < 10 мм рт. ст. [10]. Цели были выбраны на основании изучения предикторов, обнаруженных Sitbon et al. через 3 месяца лечения эпопростенолом, за исключением Д6МХ, которая для молодых пациентов была произвольно, по решению авторов, увеличена до 500 м для пациентов в возрасте ≤ 50 лет [13]. Адекватный клинический ответ устанавливался при достижении всех целей лечения. КПОС проводилась регулярно каждые 3–4 месяца после начала лечения, а также при ухудшении ФК и/или результатов теста 6-минутной ходьбы. То есть комбинированная терапия назначалась пациентам, не достигавшим целей лечения через 3–4 мес. от начала терапии или при дальнейшем наблюдении, несмотря на первоначальный адекватный клинический ответ.

102 из 181 пациента имели ИЛГ и наследуемую форму ЛАГ. На фоне комбинированной терапии бозентаном и силденафилом к 3-му мес. наблюдения отмечалось достоверное улучшение ряда показателей [10]. Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии комбинированной терапии бозентаном и силденафилом у больных ИЛГ. Кроме того, у пациентов, не достигших целей лечения в результате монотерапии силденафилом или бозентаном, отмечалось значительное улучшение ФК,

толерантности к физическим нагрузкам и гемодинамических параметров к 3–4-му месяцу комбинированной терапии бозентаном и силденафилом. 5-летняя выживаемость составила 59% в общей популяции, при этом к 5-му году наблюдения клиническое ухудшение отсутствовало у 32% больных, потребности в тройной комбинированной терапии не было у 34%, потребности в госпитализации и тройной комбинированной терапии – у 18%.

По данным российского исследования, при назначении комбинированной терапии бозентаном и силденафилом у пациентов ИЛГ частота нежелательных явлений, требующих отмены или снижения дозы препарата, по сравнению с режимами монотерапии не возрастала [11]. S.C. Mathai и соавт. наблюдали 25 пациентов, получавших комбинированную терапию бозентаном и силденафилом, из них у 1 больного отмечались выраженные явления диспепсии, у 1 – головная боль, у 2 больных – выраженный гепатотоксический эффект [12]. В более крупном исследовании F. Dardi и соавт. комбинация бозентана и силденафила хорошо переносилась; только у 5 пациентов из 181 бозентан был отменен из-за повышения уровня ферментов печени [10].

Считается, что фоновая ЛАГ-специфическая терапия может снизить потенциальный ответ при назначении 2-го специфического препарата, и пациенты, получающие монотерапию в течение длительного времени, при назначении дополнительного препарата могут демонстрировать менее выраженный ответ. Этот факт был подтвержден в метаанализе Bai Y. и соавт., в котором было показано, что прирост Д6МХ в случае комбинированной терапии был гораздо меньше, чем в РКИ с применением монотерапии [14]. Тем не менее в этом метаанализе объединялись пациенты, получавшие монотерапию и комбинацию специфических препаратов [14, 16]. Включение в РКИ пациентов, ранее получавших ЛАГ-специфический препарат, снижает возможность продемонстрировать разницу между группой плацебо и группой активной терапии [8]. Это показано в COMPASS-2 (Effects of the Combination of Bosentan and Sildenafil Versus Sildenafil Monotherapy on Pulmonary Arterial Hypertension) – проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы 4 по оценке влияния бозентана на время до развития первого подтвержденного случая заболеваемости/смертности у пациентов с симптоматической ЛАГ, ранее получавших терапию силденафилом. В нем приняли участие 334 пациента с ЛАГ, из них 63,8% – с ИЛГ. Базовая терапия силденафилом проводилась в дозе 60 мг/сут, 159 и 175 пациентам соответственно присоединялся бозентан/плацебо. Пациенты должны были получать силденафил в дозе ≥ 20 мг 3 р/сут в течение, по крайней мере, 12 недель до рандомизации.

Первичной конечной точкой было время до развития первого подтвержденного события заболеваемости/смертности от включения пациентов в РКИ вплоть до завершения исследования. Событием заболеваемости/смертности считались случаи смерти по любой причине, госпитализации по причине ухудшения ЛАГ или инициации внутривенных простаноидов, потребность в проведе-

нии атриосептостомии, трансплантации легких или ухудшение симптомов ЛАГ [15]. Вторичные конечные точки включали: динамику Д6МХ к концу 16 недели; динамику ФК по ВОЗ к концу 16-й недели; время до первого события смерти по любой причине, госпитализацию по поводу ЛАГ или начало внутривенной терапии простаноидами, атриосептостомии, или трансплантации легких; смерть по любой причине. Конечные точки, которые представляли исследовательский интерес, включали динамику NT-proBNP. В исследовании принимали участие симптоматические пациенты ≥ 18 лет с симптомами ЛАГ, подтвержденными КПОС. Это были пациенты с ИЛГ, наследственной ЛАГ или ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани, корригированным ВПС (≥ 2 лет) или лекарствами и токсинами. Пациенты характеризовались исходной Д6МХ 150–480 метров и должны были получать стабильную терапию силденафилом ≥ 20 мг 3 раза в день, по крайней мере 3 месяца до рандомизации. Иная ЛАГ-специфическая терапия не должна была применяться в течение 3 месяцев до рандомизации [15].

Пациенты, удовлетворяющие критериям включения и исключения, были рандомизированы в соотношении 1:1 для приема плацебо или бозентана в начальной дозе 62,5 мг 2 р/сут в течение 4 недель, а затем 125 мг 2 р/сут, в то время как терапия силденафилом оставалась прежней. При непереносимости дозы бозентана 125 мг два раза в сутки в любое время допускалось снижение дозы до 62,5 мг 2 р/сут. Через 16 недель допускалась коррекция дозы или прекращение приема силденафила, а также переключение на тадалафил.

Клиническая характеристика включала оценку Д6МХ, ФК согласно классификации ВОЗ, по данным опросника глобальной самооценки (PGSA) и шкалы симптомов ЛАГ. Этот комплекс выполнялся каждые 4 месяца после рандомизации до окончания исследования, когда достигалось целевое число событий первичной конечной точки, а также в случае ухудшения ЛАГ. Нежелательные явления (НЯ) и серьезные нежелательные явления (СНЯ) регистрировались в период РКИ и в течение 28 дней после прекращения исследуемого препарата в случае НЯ или СНЯ соответственно. Тесты для оценки функции печени и уровня гемоглобина контролировались ежемесячно в период двойного слепого лечения.

В период с 2006 по 2012 г. всего в РКИ было включено 334 пациента в 83 центрах из 13 стран: 175 из них были рандомизированы в группу плацебо, 159 – в группу бозентана [15]. В этих группах все исходные характеристики были сопоставимыми. Средний возраст пациентов составил 53,9 лет, преобладали женщины (75,7%). Среднее время от момента установления диагноза до включения в РКИ достигало 25,7 мес. ФК III (ВОЗ) имело 57,5% больных, диагноз ИЛГ отмечался у 63,8% больных. Средняя длительность наблюдения в исследовании составила $39,7 \pm 22,6$ мес. в группе плацебо и $38,0 \pm 21,9$ мес. в группе бозентана; $> 70\%$ пациентов в обеих группах лечения наблюдались в течение ≥ 24 месяцев. Средняя суточная доза силденафила во время исследования была 60 мг у пациентов в группах наблюдения.

В целом 172 пациента – 89 (50,9%) из группы плацебо и 83 (52,2%) из группы бозентана – не завершили исследование. 77 пациентов умерли (плацебо: 44; бозентан: 33) и 95 больных преждевременно прекратили участие в исследовании (плацебо: 45; бозентан: 50), 58 из них отозвали информированное согласие (плацебо: 26; бозентан: 32). Из 172 пациентов, не завершивших исследование, 63 не достигли событий первичной конечной точки, в результате имелся 20%-ный дефицит информации для первичной конечной точки и 22%-ный – для такой вторичной конечной точки, как время до наступления смерти от любой причины.

События первичной конечной точки отмечались в группах плацебо и бозентана у 90 (51,4%) пациентов из 175 и 68 (42,8%) из 159 пациентов соответственно. Относительный риск (ОР) достижения первичной конечной точки в группе бозентана по сравнению с плацебо составил 0,83 (97,31% ДИ 0,58–1,19, $p = 0,2508$). Примерно половина событий первичной конечной точки классифицировалась как «ухудшение ЛАГ» (плацебо: 52 (57,8%) из 90; бозентан: 32 (47,0%) из 68).

Поскольку основная цель исследования не была достигнута, остальные результаты имели исследовательский интерес. Средняя Д6МХ в группе плацебо ухудшилась на $14,6 \pm 80,4$ м, а в группе бозентана улучшилась к 16-й неделе на $7,2 \pm 66,0$ м, то есть разница между группами составила +21,8 м, 95% ДИ 5,9–37,8 м, что оказалось значимым ($p = 0,0106$). Однако не было выявлено различий между двумя группами в динамике ФК (ВОЗ), времени до наступления смерти или госпитализации по причине ухудшения ЛАГ, времени до начала внутривенной терапии простаноидом, атриосептостомии или трансплантации легких; времени до наступления смерти по любой причине. Уровень NT-proBNP увеличился в группе плацебо, но оставался в целом стабильным при назначении бозентана в течение 20 месяцев лечения, что обеспечило достоверную разницу между группами в пользу бозентана ($p = 0,0003$).

Пациенты в группе плацебо и бозентана получали двойное слепое лечение в течение $30,7 \pm 24,3$ и $26,4 \pm 20,9$ мес. соответственно. При анализе безопасности и переносимости за этот период 22 (12,6%) из 174 пациентов в группе плацебо и 39 (24,5%) из 159 пациентов в группе бозентана окончательно прекратили прием исследуемого препарата из-за НЯ. Наиболее распространенные НЯ у пациентов, получавших бозентан, были связаны с основным заболеванием.

Таким образом, РКИ COMPASS-2 не выявило статистически значимого влияния последовательной комбинированной терапии на первичную конечную точку – время до развития первого подтвержденного случая заболеваемости/смертности [15]. Вместе с тем при анализе вторичных конечных точек значимая разница между группами лечения в пользу бозентана отмечалась к 16-й неделе в отношении динамики Д6МХ и NT-proBNP при отсутствии различий по другим конечным точкам эффективности, которые оценивались в исследовании. Профиль безопасности бозентана при добавлении к силденафилу, в частности, плацебо-корригированная частота повышения печеночных аминотрансфераз и снижения гемоглобина,

соответствовал ранее описанному профилю безопасности бозентана в режиме монотерапии при отсутствии новых сигналов безопасности. Это согласуется с другими данными долгосрочной терапии бозентаном [2, 5, 15].

Предполагалось, что добавление бозентана к силденафилу может улучшить долгосрочный прогноз у пациентов с ЛАГ. Однако эта гипотеза не подтвердилась из-за малого числа событий заболеваемости/смертности, отсутствия достаточной информации по первичной конечной точке в связи с преждевременным прекращением участия пациентов в РКИ. Кроме того, ухудшение ЛАГ в качестве компонента первичной конечной точки внесло основной вклад в результаты исследования. Причем для его установления, в отличие других РКИ при ЛАГ, первым этапом служила оценка опросника глобальной самооценки статуса больных с последующим рассмотрением Д6МХ для определения необходимости дополнительной ЛАГ-специфической терапии [2, 8, 15]. После 3-го Всемирного симпозиума по ЛГ рекомендации в отношении комбинированных конечных точек эволюционировали, что нашло отражение в разработке новых РКИ в области ЛАГ, которые использовали более объективные критерии для оценки прогрессирования заболевания [15]. Следует отметить, что популяция пациентов в исследовании была несколько старше, они имели больше сопутствующих заболеваний, более высокий индекс массы тела по сравнению с другими РКИ, что, возможно, повлияло на эффективность ЛАГ-специфической терапии. Совместное назначение бозентана и силденафила способствует снижению в плазме крови уровня силденафила и повышению плазменных концентраций бозентана. Это фармакокинетическое взаимодействие, возможно, повлияло на результаты РКИ в отношении первичной конечной точки [3]. Тем не менее это остается спекулятивным: плазменные уровни препаратов не оценивались в ходе исследования.

Таким образом, результаты РКИ COMPASS-2 не продемонстрировали, что добавление бозентана к стабильной терапии силденафилем более эффективно, чем монотерапия силденафилем, увеличивает время до развития первого события заболеваемости/смертности у больных ЛАГ [15].

В метаанализе Huan-long Liu и соавт. оценивалась эффективность и безопасность специфической терапии у пациентов с ЛАГ, причем режимы монотерапии и комбинированной терапии рассматривались отдельно [16]. В результате анализа 418 публикаций, посвященных этому аспекту, авторы исключили обзоры, абстракты, исследования на животных, РКИ с перекрестным дизайном; применением ситакзентана, который был запрещен для клинического применения в 2010 г.; варденафила, который не одобрен для лечения пациентов с ЛАГ в Северной Америке и Европе. В итоге в метаанализ было включено 35 рандомизированных контролируемых исследований, в которых пациенты с верифицированным диагнозом ЛАГ получали лечение простаноидами (эпопростенол, трепростинил, илопрост, берапрост) или селексипагом, АРЭ (бозентан, амбризентан, мацитентан), ИФДЭ5 (силденафил, тадалафил), стимулятором рГЦ риоцигуатом или ингибитором Rho-киназы фазудилом. Причем в РКИ

сравнивались результаты лечения одного вида фармакотерапии с плацебо/стандартной терапией или специфической монотерапии с комбинированной терапией.

По сравнению с контрольной группой ЛАГ-специфическая терапия в целом приводила к значительному снижению смертности (ОШ 0,71 (95% ДИ 0,56–0,90); $p = 0,004$), достоверному улучшению Д6МХ (средняя разница 24,4 м (95% ДИ, 21,18–27,71); $p < 0,00001$), а также ФК (ОШ 1,76 (95% ДИ, 1,37–2,25); $p < 0,00001$), показателей гемодинамики – индекс ЛСС снизился на -233 дин/с/см⁵ (95% ДИ, -276 до -191 ; $p < 0,00001$), величина ДЛАСр. уменьшилась в среднем на $-4,13$ мм рт. ст. (95% ДИ, $-4,90$ до $-3,37$; $p < 0,00001$), а СИ увеличился на $+0,40$ л/мин м² (95% ДИ, $0,34$ – $0,46$; $p < 0,00001$) [16].

При анализе данных 18 РКИ по сравнению эффективности и безопасности монотерапии с группами плацебо или традиционной терапии ЛАГ-специфическая монотерапия приводила к значительному снижению показателя смертности (ОШ 0,50 (95% ДИ, 0,33–0,76); $p = 0,001$). При исключении РКИ с применением эпопростенола было обнаружено, что снижение смертности по-прежнему сохранялось (ОШ 0,57 (95% ДИ, 0,36–0,90), $p = 0,02$). Монотерапия сопровождалась значительным увеличением Д6МХ на $+31,1$ м (95% ДИ, 25,4–36,8; $p < 0,00001$) по сравнению с плацебо или стандартной терапией. Режим монотерапии показал значительное улучшение ФК (ОШ 2,48 (95% ДИ, 1,51–4,07); $p = 0,0003$) и показателей гемодинамики, особенно ЛСС (средняя плацебо-корригированная разница -240 дин/сек/см (95% ДИ, -300 – (-181)); $p < 0,00001$), ДЛАСр. (средняя плацебо-корригированная разница $-3,85$ мм рт. ст. (95% ДИ, $-4,67$ – $(-3,03)$); $p < 0,00001$) и СИ (средняя плацебо-корригированная разница $+0,38$ мин/м² (95% ДИ, 0,23–0,52); $p < 0,00001$). Монотерапия была связана с более высокой частотой отмены лечения по сравнению с плацебо из-за побочных эффектов (ОШ 1,70 (95% ДИ, 1,15–2,50); $p = 0,007$) [16].

При анализе данных 15 РКИ по сравнению эффективности и безопасности монотерапии и комбинации ЛАГ-специфических препаратов оказалось, что смертность достоверно не снизилась (ОШ 0,98 (95% ДИ, 0,57–1,68), $p = 0,94$). Прирост Д6МХ при назначении комбинированной терапии составил $+19,9$ м (95% ДИ 15,4–24,6; $p < 0,00001$), существенно улучшился ФК (ОШ 1,65 (95% ДИ 1,2–2,3), $p = 0,002$). При оценке показателей гемодинамики комбинированная терапия по сравнению с монотерапией приводила к значительному улучшению ЛСС (средняя плацебо-корригированная разница -187 дин/сек/см⁵ (95% ДИ, -262 – (-111)); $p < 0,00001$), ДЛАСр. (средняя плацебо-корригированная разница $-4,81$ мм рт. ст. (95% ДИ, $-6,4$ – $(-3,3)$); $p < 0,00001$), однако улучшение СИ было незначимым (средняя плацебо-корригированная разница $+0,34$ мин/м² (95% ДИ, $-0,03$ – $(-0,71)$); $p = 0,7$). Комбинированная терапия была связана с гораздо более высокой частотой НЯ (ОШ 2,01 (95% ДИ, 1,5–2,6); $p < 0,00001$) [16].

Это позволило авторам заключить, что монотерапия у пациентов ЛАГ приводит к значительному снижению смертности, улучшению функционального (Д6МХ, ФК (ВОЗ) и гемодинамического статуса больных (ДЛАСр., ЛСС, СИ) по

сравнению с плацебо или стандартной терапии. Комбинированная терапия была связана со значительным улучшением функционального (Д6МХ, ФК (ВОЗ)) и гемодинамического статуса больных (ДЛАСр., ЛСС), но смертность по сравнению с монотерапией значимо не снижалась. Комбинированная терапия по сравнению с монотерапией сопряжена со значительным увеличением частоты отмены из-за неблагоприятных эффектов.

Отрицательные результаты лечения ЛАГ при применении комбинации препаратов можно объяснить несколькими факторами. Взаимодействие лекарственных препаратов с добавлением 2-го препарата может привести к аддитивному, синергическому или антагонистическому действию, что может сказаться на безопасности и эффективности терапии [16]. До настоящего времени остается неясным, какие терапевтические классы наиболее эффективны при применении в сочетании. Возможно, для оценки смертности не хватило достаточной продолжительности исследований, они были краткосрочными (3–4 месяца). Не исключено, что на результат оказало влияние то, что в большинстве РКИ комбинированную терапию получали больные с различной тяжестью заболевания. Такая неоднородность исследований могла привести к противоречивым результатам. В большинстве РКИ сравнение комбинированной терапии происходило с фоновым лечением [8].

В практических рекомендациях CHEST американских пульмонологов 2014 г. подчеркивается, что в РКИ 2-й препарат ЛАГ-специфической терапии обычно добавлялся к

базовому ЛАГ-специфическому препарату [4]. В настоящее время отсутствуют данные о том, возможно ли рассматривать замену одного неэффективного препарата на другой, если стартовая монотерапия была неэффективной. Отсутствие клинического улучшения или ухудшение статуса больных на фоне терапии может указывать на возможную неэффективность данного препарата или прогрессирование ЛАГ или сочетание этих двух факторов. Учитывая вероятность побочных реакций и высокую стоимость лекарственных препаратов, следует подчеркнуть, что сохраняются неизученные аспекты, требующие дальнейшего изучения.

Так, на путь «НО-растворимая гуанилатциклаза (рГЦ)-циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ)» воздействуют два класса лекарственной терапии ЛАГ – ИФДЭ5 и стимуляторы рГЦ [3]. Эффект ИФДЭ5 зависит от концентрации эндогенного NO и цГМФ, уровни которых снижены у пациентов с ЛАГ [17]. Значительная часть пациентов (20–60%) с ЛАГ не достигают целей терапии или характеризуются нестабильным эффектом при применении терапии ИФДЭ5 [18–20]. Риоцигуат, обладающий двойным механизмом действия, увеличивает чувствительность рГЦ к низким концентрациям NO и также напрямую стимулирует рГЦ, независимо от NO, что может обеспечить большую эффективность у пациентов с ЛАГ, которые не достигают достаточного ответа на терапию ИФДЭ5 [20].

Концепция преимуществ стимуляторов рГЦ над ИФДЭ5 изучалась в международном, многоцентровом, открытом исследовании IIb фазы RESPITE (Riociguat

Один для ЛАГ и ХТЭЛГ



АДЕМПАС.

Международное непатентованное наименование: риоцигуат. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 0,50 мг, 1,00, 1,50, 2,00 или 2,50 мг риоцигуата микронизированного. Показания к применению: – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ), группа 4 по классификации ВОЗ; непереносимость ХТЭЛГ, персистирующая или рецидивирующая ХТЭЛГ после оперативного лечения; – легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), группа 1 по классификации ВОЗ, II–III ФК по классификации ВОЗ (в монотерапии либо в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина или простаноидами); идиопатическая ЛАГ, наследственная ЛАГ, ЛАГ, ассоциированная с болезнями соединительной ткани. Противопоказания: одновременное применение с ингибиторами ФДЭ5 (такими как силденафил, тадалафил, вardenafil); тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью, класс С; опыт клинического применения отсутствует); повышенная чувствительность к риоцигуату или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; беременность и период грудного вскармливания; одновременный прием с нитратами или донаторами оксида азота (такими, как амлинитрил) в любой лекарственной форме; легочная гипертензия, ассоциированная с интерстициальными пневмониями (ЛГ-ИИП); возраст до 18 лет; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы); тяжелая артериальная гипотензия на момент начала терапии (систолическое артериальное давление менее 95 мм рт. ст., опыт клинического применения отсутствует); тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 15 мл/мин) и применение у пациентов, находящихся на гемодиализе (опыт клинического применения отсутствует). С осторожностью: Необходимо соблюдать дополнительную осторожность при назначении препарата в следующих ситуациях: у пациентов с легочной гипертензией, имеющих дополнительные факторы риска кровотечения из дыхательных путей, особенно у тех, кто получает антикоагулянтную терапию; у пациентов, получающих гипотензивную терапию или имеющих исходную артериальную гипотензию, гиповолемию, либо тяжелую обструкцию путей оттока из левого желудочка или вегетативную дисфункцию; при одновременном применении с сильными ингибиторами изоферментов CYP и P-гликобином, такими как оральные контрацептивы (например, этоноргестрел, нитроглицерин) или ингибиторами протонной помпы (например, эзомепразол, этаканол, итраконазол) или ингибиторами протонной помпы (например, эзомепразол, этаканол, итраконазол) или ингибиторами протонной помпы (например, эзомепразол, этаканол, итраконазол); у пациентов с выраженными нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 80 мл/мин, но более 15 мл/мин); у пациентов с умеренным нарушением функции печени (I – 9 баллов по шкале Чайлд-Пью, класс В); у пациентов пожилого возраста (65 лет и старше). Побочное действие: Очень часто – головная боль, головокружение, тошнота, диарея, запор, периферические отеки, часто – гастрит, анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), учащенное сердцебиение, снижение артериального давления, кровохарканье, носовое кровотечение, заложенность носа, гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диспепсия, боль в разных отделах ЖКТ, запор, вздутие живота. Регистрационный номер: ЛП-002639. Актуальная версия инструкции от 31.01.2017. Производитель: Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация (включая информацию о способе применения и дозы) содержится в инструкции по применению.

ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; рГЦ – растворимая гуанилат циклаза. Инструкция по медицинскому применению препарата Адемпас®. Материал для специалистов здравоохранения.

АО «БАЙЕР». 107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200. www.pharma.bayer.ru

Адемпас®
риоцигуат

L18UMK102.02.2017.0044

Clinical Effects Studied in Patients With Insufficient Treatment Response to Phosphodiesterase-5 Inhibitor [21]. Целью исследования явилась оценка безопасности и эффективности перехода с терапии ИФДЭ5 на терапию риоцигуатом у пациентов ЛАГ, не достигших целей лечения при применении ИФДЭ5. В исследование включались больные с ФК III (ВОЗ), Д6МХ 165–440 м, СИ <3,0 л/мин/м², ЛСС > 400 дин*с*см⁻⁵, ДЛАСр. > 30 мм рт. ст., ДЗЛК≤15 мм рт. ст. Несмотря на прием стабильных доз силденафила в максимальной дозе 80 мг три раза в сутки или тадалафила в максимальной дозе 40 мг 1 р/сут, причем часть больных получали также АРЭ. Конечными точками явились Д6МХ, гемодинамические параметры к 24-й неделе; динамика ФК (ВОЗ), уровень NT-proBNP, а также оценка качества жизни, процент больных с развитием клинического ухудшения к 12-й и 24-й неделе наблюдения.

Дизайн исследования состоял из 8-недельной фазы титрации дозы риоцигуата и дальнейшей 16-недельной фазы с применением поддерживающей дозы риоцигуата 2,5 мг 3 раза в сутки. По данным промежуточного анализа, к 24-й неделе у 50% пациентов отмечалось улучшение ФК с III (ВОЗ) до II (ВОЗ) [23]. По сравнению с исходными данными к 24-й неделе отмечалось увеличение Д6МХ с 353 ± 78 м до 392 ± 112 м (n = 25); снижение ЛСС с 856 ± 266 дин*сек*см⁻⁵ до 772 ± 465 дин*сек*см⁻⁵ (n = 25); увеличение СИ с 2,2 ± 0,3 л/мин/мин² до 2,6 ± 0,6 л/мин/мин² (n = 25) и снижение уровня NT-proBNP с 2208 ± 2961 пг/мл до 817 ± 1066 пг/мл (n = 26) [21, 23]. Следовательно, данная терапевтическая стратегия ЛАГ – замена терапии ИФДЭ5

на риоцигуат у пациентов с недостаточным ответом – является перспективной и требуется проведение РКИ для дальнейшего изучения этого аспекта лекарственной терапии.

В Европейских рекомендациях по лечению ЛАГ 2015 г. пока не описана стратегия замены терапии, при этом для комбинации бозентана и силденафила или силденафила в сочетании с бозентаном имеется класс и уровень доказательности, который можно трактовать как «можно рассматривать» (IIb-C). Это основано, в частности, на негативных результатах РКИ COMPASS-2, которое имело ряд ограничений, как было показано выше, и некоторых других данных [3, 15]. Кроме того, у пациентов ЛАГ с ФК II или III (ВОЗ) класс рекомендаций и уровень доказательности при комбинации бозентана и силденафила различается в случае стартовой и последовательной комбинированной терапии [3]. Эта комбинация рекомендуется как «следует рассматривать» при стратегии стартовой комбинированной терапии (IIa-C), но для последовательной комбинации как «можно рассматривать» или «скорее нет, чем да» (IIb-C).

Таким образом, в современных рекомендациях и РКИ обозначены цели терапии и основные пути оптимизации терапии ЛАГ. В нашей стране ЛАГ-специфическая терапия представлена 6 препаратами (бозентан, амбризентан, мацитант, илопрост, силденафил, риоцигуат) из 4 классов, что позволяет внедрять стратегию комбинированной терапии. Вместе с тем в Национальных рекомендациях 2016 г. (3-я версия) обсуждаются возможности улучшения результатов монотерапии за счет замены ранее неэффективного ИФДЭ5 силденафила на риоцигуат у больных ФК III (ВОЗ) (IIb-B). 

ЛИТЕРАТУРА

1. Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Современные подходы к лечению пациентов с легочной гипертензией в свете рекомендаций Европейского общества кардиологов. *Consilium Medicum*, 2005, 11: 957-962.
2. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив*, 2014, 9: 4-23.
3. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC), the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal* (2016), 37(1): 67-119.
4. Taichman DB, Ornelas J, Chung L et al. Pharmacologic therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST*, 2014, 146(2): 449-475.
5. Мартынюк Т.В., Архипова О.А., Кобаль Е.А., др. Применение неселективного антагониста рецепторов эндотелина бозентана у больных идиопатической легочной гипертензией: первый российский опыт и взгляд в будущее. *Системные гипертензии*, 2011, 4: 51-57.
6. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. 2013г. Доступно по ссылке: <http://www.cardioweb.ru/clinicheskie-rekomendatsii>
7. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update For The Diagnosis And Management Of Chronic Heart Failure In The Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 2005, 112: e154-e235.
8. Galie N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J*, 2010, 31: 2080-2086.
9. Hoeper MM, Faulenbach C, Golpon H, et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2004, 24: 1007-1010.
10. Dardi F, Manes A, Palazzini M, et al. Combining bosentan and sildenafil in pulmonary arterial hypertension patients failing monotherapy: real-world insights. *Eur Respir J*, 2015, 46: 414-421.
11. Парамонов В.М. Оценка эффективности длительной терапии бозентаном, силденафилом и их комбинации у больных идиопатической легочной гипертензией. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2016. (Доступно по ссылке: http://rsmu.ru/fileadmin/rsmu/img/about_rsmu/dissert/8/d_paramonov_vm.pdf).
12. Mathai SC, Girgis RE, Fisher MR, et al. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2007, 29: 469-475.
13. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40: 780-788.
14. Bai Y, Sun L, Hu S, Wei Y. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Cardiology*, 2011, 120(3): 157-165.
15. McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA, et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2015, 46(2): 405-13.
16. Liu H, Chen X, Li J, et al. Efficacy and Safety of Pulmonary Arterial Hypertension-specific Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension A Meta-analysis of Randomized Controlled Trial. *CHEST*, 2016, 150(2): 353-366.
17. Klinger JR, Abman SH, Gladwin MT. Nitric oxide deficiency and endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188: 639-646.
18. Chockalingam A, Gnanavelu G, Venkatesan S, et al. Efficacy and optimal dose of sildenafil in primary pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*, 2005, 99(1): 91-5.
19. Leuchte HH, Schwaiblmair M, Baumgartner RA, et al. Hemodynamic response to sildenafil, nitric oxide, and iloprost in primary pulmonary hypertension. *Chest*, 2004, 125: 580-586.
20. Stasch JP, Pachter P, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. *Circulation*, 2011, 123(20): 2263-2273.
21. Hoeper MM, Klinger JR, Benza RL, et al. Rationale and study design of RESPIRE: An open-label, phase 3b study of riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension who demonstrate an insufficient response to treatment with phosphodiesterase-5 inhibitors. *Respiratory Medicine*, 2017, 122: 18-22.
22. Nazzareno Galie et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension – web addenda. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*. Available at: (doi:10.1093/eurheartj/ehv317)
23. Hoeper MM et al. The RESPIRE Study: Riociguat In Patients With PAH And An Inadequate Response To Phosphodiesterase 5 Inhibitors. *Am J Crit Care Med*, 2016, 193: A6315 (Available on: http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrcm-conference.2016.193.1_MeetingAbstracts.A6315).



120 лет со дня рождения В.Х. Василенко

Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной» Всероссийская конференция молодых терапевтов

16-17 мая 2017 года

Москва, Центр международной торговли
(Краснопресненская наб., д.12, подъезд №4)

- I Всероссийская конференция молодых терапевтов пройдет в рамках **Терапевтического форума «Мультидисциплинарный больной»**.
- **Формат** конференции специально адаптирован под молодежную аудиторию – в программе запланировано большое количество мастер-классов, практических занятий, школ и конкурсов. Молодые ученые получат возможность доложить результаты собственных исследований и обсудить их со своими коллегами. Участники форума также смогут услышать лекции и задать вопросы ведущим отечественным специалистам в разных областях внутренней медицины.
- **Тезисы.** Приглашаем специалистов публиковать тезисы своих работ в сборнике материалов. Работы принимаются до 31 марта 2017 года. Публикация тезисов платная.
- В рамках конференции состоятся:
Конкурс на лучший клинический случай
Конкурс на лучшую научную работу
- **Гранты на участие.** Оргкомитет I Всероссийской конференции молодых терапевтов объявляет о начале приема заявок на получение грантов на проживание и участие в мероприятии.

Подробнее на сайте www.mt.rnmot.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: +7 (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: +7 (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЛЬДОНИЯ

У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ В УСЛОВИЯХ КОМОРБИДНОСТИ

Хроническая сердечная недостаточность широко распространена как при сердечной, так и при экстракардиальной патологии. Нами проведен ряд исследований, продемонстрировавших высокую эффективность и безопасность применения мельдония у больных с сердечной недостаточностью в условиях коморбидности. Выявлена способность мельдония снижать выраженность сердечной недостаточности, улучшать качество жизни пациентов, оказывать благоприятное влияние на липидный и углеводный обмен, функциональное состояние почек у больных с сопутствующим сахарным диабетом. Отмечено позитивное влияние мельдония на вегетативные проявления автономной кардиальной нейропатии и течение диабетической периферической сенсомоторной нейропатии. Кроме того, применение мельдония у больных с артериальной гипертензией оказывает положительное влияние на когнитивный статус.

Ключевые слова: мельдоний, хроническая сердечная недостаточность, коморбидность, сахарный диабет, диабетическая нейропатия, артериальная гипертензия.

M.E. STATSENKO, MD, Prof., S.V. TURKINA, MD, S.V. FABRITSKAYA, PhD in Medicine, I.A. TYSCHENKO, PhD in Medicine, L.V. POLETAYEVA, PhD in Medicine,
Volgograd State Medical University

THE EFFICACY OF MELDONIUM IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE OF ISCHEMIC ETIOLOGY WITH COMORBIDITIES
Heart failure is common both in cardiac and noncardiac disease. We conducted a study that showed high efficacy and safety of meldonium in patients with heart failure and comorbidity. The ability of meldonium reduce the severity of heart failure, improve the quality of life of patients, have a beneficial effect on lipid and carbohydrate metabolism, renal function in patients with concomitant diabetes mellitus. Marked positive impact on meldonium autonomic manifestations of cardiac autonomic neuropathy and for diabetic peripheral sensorimotor neuropathy. In addition, meldonium use in patients with hypertension has a positive effect on cognitive status. Meldonium reduces the degree of heart failure, improves the quality of life, lipid and carbohydrate metabolism, renal function, manifestation of autonomic cardiac neuropathy and for diabetic peripheral sensorimotor neuropathy in patients with concomitant diabetes mellitus, Application meldonium in patients with hypertension have a positive impact on cognitive status.

Keywords: meldonium, heart failure, comorbidity, diabetes mellitus, diabetic neuropathy, hypertension.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является наиболее частым и серьезным осложнением заболеваний сердечно-сосудистой системы. Это связано с широкой распространенностью, низким качеством жизни и высокой смертностью больных, страдающих ХСН. По данным Европейского общества кардиологов (ESC), сердечная недостаточность (СН) выявляется у 2% (1–3%) населения развитых стран, достигая 10% и более среди лиц старше 70 лет [1]. Данные статистики свидетельствуют о значительном росте числа госпитализаций, связанных с СН. В структуре сердечно-сосудистой патологии ХСН занимает одну из лидирующих позиций среди основных причин смертности в мире [1].

ХСН широко распространена как при сердечной, так и при экстракардиальной патологии. Характерный клинический «портрет» больного с ХСН на современном этапе существенно отличается от «портрета» типичного пациента с данной патологией в прошлом столетии. В настоящее время основной особенностью большинства пациентов с ХСН является сочетание нескольких патологических состояний [2, 3]. По имеющимся литературным данным,

больные с ХСН имеют высокую коморбидность [1, 4, 5]. Результаты европейского исследования (European Heart Failure Pilot Survey) продемонстрировали, что 74% больных с ХСН имели не менее одной сопутствующей патологии, при этом наиболее часто встречались хроническая болезнь почек (41%), сахарный диабет (СД) (29%) и анемия (29%). Наличие коморбидности независимо ассоциировалось со старшим возрастом и высоким функциональным классом ХСН [4]. В первую очередь это связано с успехами диагностики и лечения больных с кардиоваскулярной и сопутствующей патологией и, как следствие, – с увеличением продолжительности жизни таких пациентов. Наличие коморбидной патологии у пациентов с СН значимо ухудшает течение основного заболевания и прогноз. При этом коморбидность обуславливает высокую смертность больных с ХСН [6, 7].

Высокая частота встречаемости полиорганной патологии у больных с ХСН определяет и существующие трудности терапевтической коррекции данных нозологий. С этой точки зрения заслуживают внимания цитопротекторы, способные предотвратить последствия негативного

влияния повреждающих агентов на жизнеспособность клеток [8, 9]. Среди всех корректоров метаболизма особый интерес представляет мельдоний, являющийся синтетическим аналогом предшественника биосинтеза карнитина – γ -бутиробетаина, который обратимо ингибирует активность β -бутиробетаин гидроксилазы и уменьшает количество карнитина, необходимого для высокочастотного по потреблению кислорода β -окисления свободных жирных кислот (ЖК). Мельдоний переключает процесс образования энергии в клетках на анаэробный гликолиз, что особенно важно в условиях гипоксии, характерной для коморбидных состояний [10]. Таким образом, мельдоний адаптирует метаболизм к функционированию клетки в условиях ишемии.

Высокая антиишемическая эффективность мельдония показана при многих сердечно-сосудистых заболеваниях (исследования MILSS, MILSS I, MILSS II), в т. ч. и при ХСН. Установлено его положительное влияние на тяжесть проявлений ХСН: препарат увеличивает сократимость миокарда, фракцию выброса и систолический объем, повышает толерантность к физической нагрузке, улучшает самочувствие и качество жизни больных [11, 12].

Учитывая распространенность и значимость полиорганной патологии у больных с ХСН, мы провели ряд исследований, продемонстрировавших высокую эффективность и безопасность применения мельдония у больных с СН в условиях коморбидности.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что заболеваемость и смертность среди больных с ХСН и сопутствующим СД значительно выше по сравнению с лицами, не имеющими этого заболевания [13]. Основную роль в качестве источника энергии у этой категории больных играет β -окисление ЖК, поэтому лечение больных с сопутствующим СД должно быть направлено на снижение интенсивности β -окисления ЖК и восстановление сопряженности между гликолизом и окислительным декарбоксилированием пирувата. В связи с этим представляет интерес изучение эффективности мельдония у больных с ХСН и СД. В проведенном нами исследовании отмечено, что применение мельдония на фоне традиционного лечения ХСН у больных с нарушениями углеводного обмена (метаболическим синдромом и СД 2-го типа) позволяет улучшить структурно-функциональные параметры сердца, повысить переносимость физических нагрузок, качество жизни больных. Кроме того, при оценке эффективности мельдония в составе комбинированной терапии выявлено благоприятное влияние на показатели углеводного и липидного обмена: достоверно снизился уровень гликированного гемоглобина, триглицеридов, холестерина липидов очень низкой плотности [2, 15, 16]. Показано положительное влияние мельдония в составе комбинированной терапии на перекисное окисление липидов у больных с ХСН и СД 2-го типа, что делает целесообразным включение мельдония в стандартные схемы лечения таких пациентов [15]. Свидетельства улучшения функционального состояния почек и почечной фильтрации под влиянием мельдония – снижение степени выраженности альбуминурии, увеличение скорости

клубочковой фильтрации у больных с ХСН и СД 2-го типа, уменьшение частоты выявления больных с истощенным функциональным почечным резервом [17].

Было изучено влияние мельдония на течение автономной кардиальной нейропатии (АКН) у пациентов с СД 2-го типа и ХСН [18, 19]. Полученные в ходе 16-недельного исследования результаты показали, что добавление цитопротектора мельдония к традиционному лечению пациентов с ХСН и СД 2-го типа с АКН статистически значимо влияет на вегетативные проявления АКН, улучшает автономную регуляцию сердечной деятельности за счет снижения симпатической и повышения парасимпатической активности, сопровождается улучшением клинического состояния пациентов.

Отмечено позитивное влияние мельдония и на течение диабетической периферической сенсомоторной нейропатии (ПЧН) [17, 20]. В конце 3-месячной терапии мельдонием выявлено статистически значимое улучшение показателей, отражающих степень тяжести ПЧН [21]. Уменьшились такие симптомы периферической нейропатии, как покалывание, жжение, онемение, ноющая боль, судороги, гиперестезии. Проведенное электронейромиографическое исследование показало, что через 12 нед. лечения диабетической ПЧН достоверно увеличилась скорость распространения возбуждения как по моторным, так и по сенсорным волокнам.

Результаты европейского исследования (European Heart Failure Pilot Survey) продемонстрировали, что 74% больных с ХСН имели не менее одной сопутствующей патологии, при этом наиболее часто встречались хроническая болезнь почек (41%), сахарный диабет (СД) (29%) и анемия (29%)

Одним из актуальных направлений современной медицины является изучение состояния когнитивных функций и возможностей коррекции их нарушений при кардиоваскулярной патологии. Прежде всего рост распространенности когнитивных нарушений связан с увеличением доли людей пожилого и старческого возраста в популяции. В подавляющем большинстве случаев когнитивные расстройства сосудистого генеза развиваются на фоне артериальной гипертензии (АГ) и системного атеросклероза [22]. Нами было обследовано 180 пациентов пожилого возраста с АГ I-II степени и сопутствующими когнитивными нарушениями. Все пациенты были рандомизированы на 3 группы. Пациенты 1-й и 2-й групп дополнительно к препаратам базисной терапии принимали мельдоний в различных режимах (непрерывный и прерывистый) в течение 1 года. Пациенты 3-й группы составили группу контроля и получали только базисную терапию АГ. Было установлено, что через 1 год наблюдения только в группе непрерывного приема мельдония отмечено достоверное улучшение когнитивно-мнестических функций по сравнению с группой контроля. Это проявляется достоверным повышением сред-

него балла по опроснику MMSE. При анализе шкал опросника MMSE было показано, что непрерывный прием мелдония в течение 1 года более значимо влияет на такие когнитивные функции, как внимание и речь. Достоверные изменения показателей по данным нейropsychологических тестов были отмечены только в группе непрерывного приема мелдония. Также установлено, что годичный непрерывный курс приема мелдония помогает более эффективно закрепить изменения когнитивных функций, достигнутые в первые 3 мес. лечения. Перерыв же в терапии приводит к снижению полученного эффекта и, как следствие, к ухудшению когнитивных функций.

Для дополнительного анализа влияния мелдония на функцию памяти использовали тест на запоминание десяти слов. Отмечено достоверное отличие по количеству запомненных слов и показателю отсроченного воспроизведения между группами приема мелдония и группой контроля [23, 24]. Мелдоний может оказывать непосредственное воздействие на нервную систему, которое заключается во влиянии на нейронный метаболизм на уровне митохондрий, утилизацию АТФ, окисле-

ние липидов и захват глюкозы. Кроме того, описано возможное нейропротективное действие за счет подавления образования свободных радикалов как продуктов перекисного окисления липидов. Гипотетически возможно нейротрансмиттерное холинергическое влияние мелдония на нейроны через формирование эфиров γ -бутиробетаина, активирующих ацетилхолиновые рецепторы [25]. Улучшение когнитивных функций напрямую связано с нормализацией кровоснабжения головного мозга. Положительное влияние мелдония на функциональную способность мозговых сосудов и кровоснабжение мозга объясняется NO-зависимым механизмом действия препарата. Прием мелдония приводит к усилению продукции оксида азота путем модификации γ -бутиробетаина и его эфиров [26, 27].

Таким образом, с учетом полиорганности поражений у больных с ХСН отмеченные благоприятные эффекты мелдония открывают широкие возможности для его применения в терапии ХСН и целого ряда сопутствующих нозологий. Назначение мелдония целесообразно и оправданно при лечении пациентов с ХСН ишемического генеза в условиях коморбидности.



ЛИТЕРАТУРА

1. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, 2016, 37: 2129-2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
2. Uijen AA, van de Lisdonk EH. Multimorbidity in primary care: prevalence and trend over the last 20 years. *Eur J Gen Pract*, 2008, 14(Suppl 1): 28-32. doi: 10.1080/13814780802436093.
3. Fortin M, Stewart M, Poitras ME et al. A systematic review of prevalence studies on multimorbidity: toward a more uniform methodology. *Ann Fam Med*, 2012 Mar-Apr, 10(2): 142-51. doi: 10.1370/afm.1337.
4. Vincent M van Deursen et al. Comorbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *European J of Heart Failure*, 2014, 16: 103-111.
5. Dickson V. V. A qualitative meta-analysis of heart failure self-care practices among individuals with multiple comorbid conditions. *J of Cardiac Failure*, 2011, 17(5): 413-419.
6. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2003 Oct 1, 42(7): 1226-33.
7. Lang CC, Mancini DM. Non-cardiac comorbidities in chronic heart failure. *Heart*, 2007 Jun, 93(6): 665-71.
8. Михин В.П. Цитопroteкция в кардиологии: достигнутые успехи и перспективы. Часть 1. *Архив внутренней медицины*, 2014, 1(15): 45-9.
9. Михин В.П. Цитопroteкция в кардиологии: достигнутые успехи и перспективы. Часть 2. *Архив внутренней медицины*, 2014, 2(16): 33-40.
10. Калвиныш И.Я. Милдронат: механизм действия и перспективы его применения. Рига, 2002. 39 с.
11. Самородская И.В. Мелдоний: обзор результатов исследований. *PMЖ*, 2013, 36: 1818.
12. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Фабрицкая С.В., Полетаева Л.В. Миокардиальная цитопroteкция при ишемической болезни сердца: что мы знаем об этом с позиций доказательной медицины? *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*, 2011, 2: 9-14.
13. Johansson I, Dahlström U, Edner M et al. Prognostic Implications of Type 2 Diabetes Mellitus in Ischemic and Nonischemic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*, 2016 Sep 27, 68(13): 1404-16. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.061.
14. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Евтерева Е.Д. и др. Применение препарата кардионат в комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии у больных с метаболическим синдромом. *Российский кардиологический журнал*, 2010, 4(84): 35-39.
15. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В. и др. Влияние Милдроната в составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа на углеводный, липидный обмен и показатели оксидативного стресса. *Российский кардиологический журнал*, 2010, 2(82): 45-51.
16. Лобанова М.В., Полетаева Л.В., Романюк С.С. Влияние милдроната на уровень глюкозы крови и гликозилированного гемоглобина у больных сахарным диабетом типа 2. *Вестник Российского государственного медицинского университета*, 2008, 2: 37.
17. Стаценко М.Е., Беленкова С.В., Спорова О.Е., Ксенникова Н.В. Клиническая эффективность применения Милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа в постинфарктном периоде. *Профилактическая медицина*, 2008, 1(11): 18-9.
18. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В. Новый способ лечения автономной кардиальной невропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН*, 2010, 1: 36-9.
19. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шалаева С.С. и др. Новые возможности медикаментозной коррекции автономной кардиальной невропатии у больных сахарным диабетом 2 типа с хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*, 2011, 5(91): 40-46.
20. Стаценко М.Е., Полетаева Л.В., Туркина С.В. Возможность применения милдроната в терапии больных с диабетической периферической сенсомоторной невропатией. *Врач*, 2008, 4: 77-78.
21. Стаценко М.Е., Полетаева Л.В., Туркина С.В. и др. Влияние милдроната на показатели оксидативного стресса у больных сахарным диабетом 2-го типа с диабетической периферической (сенсомоторной) невропатией. *Терапевтический архив*, 2008, 80(10): 27-30.
22. Чуканова Е.И., Ходжамжаров Б.Э., Чуканова А.С. Хроническая ишемия мозга (этиология, патогенез, лечение). Профилактика инсульта и сосудистой деменции. *PMЖ*, 2012, 10: 517.
23. Стаценко М.Е., Недогода С.В., Туркина С.В. и др. Астенические расстройства у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией: возможности коррекции астении мелдонием. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2013, 9(1): 25-30.
24. Недогода С.В., Стаценко М.Е., Туркина С.В. и др. Влияние терапии Милдронатом на когнитивные функции у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2012, 11(5): 33-38.
25. Логина И.П., Калвиныш И.Я. Милдронат в неврологии. Рига, 2012. 56 с.
26. Liepinsh E, Vilskersts R, Loca D et al. Mildronate, an inhibitor of carnitine biosynthesis, induces an increase in gammabutyrobetaine contents and cardioprotection in isolated rat heart infarction. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2006, 48(6): 314-319.
27. Svalbe B, Vjejniece L, Vavars E et al. Mildronate treatment improves functional recovery following middle cerebral artery occlusion in rats. *Behav Brain Res*, 2011, 222(1): 26-32.

XII РОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «РЕАБИЛИТАЦИЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА В КАРДИОЛОГИИ»

Российское Общество
Кардиосоматической
Реабилитации
и Вторичной
Профилактики (РосОКР)

Российское
кардиологическое
общество (РКО)

Российское научное
медицинское общество
терапевтов (РНМОТ)

Союз реабилитологов
России (СРР)

ФГБУ «Государственный
научно-
исследовательский
Центр профилактической
медицины»
Минздрава РФ

20-21 апреля 2017 г., Москва

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в объединенной XII Российской научно-практической Конференции Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии», которая состоится 20-21 апреля 2017 г. в Москве.

ОСНОВНАЯ ТЕМАТИКА КОНФЕРЕНЦИИ:

- Достижения, нерешенные вопросы кардиореабилитации в России.
- Лечение и реабилитация больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями с сопутствующей патологией других органов.
- Вторичная профилактика при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.
- Сочетанная реабилитация при кардиальной и сопутствующей соматической патологии.
- Медикаментозная терапия в кардиологической реабилитации и вторичной профилактике.
- Реабилитация больных после хирургических вмешательств в связи с заболеваниями сердечно - сосудистой системы.
- Реабилитация больных с заболеваниями сердечно - сосудистой системы на курортах и в санаториях.
- Патофизиологические аспекты физических нагрузок, физических тренировок у кардиальных и кардиосоматических больных.
- Методы диагностики и контроля в реабилитации.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ ТЕЗИСОВ

1. Тезисы принимаются оргкомитетом до 1 марта 2017 г.
2. Объем тезисов -1 страница (A4), поля сверху, снизу, справа и слева - 3 см. Пожалуйста, используйте шрифт Times New Roman 12 пт., через один интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.
3. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки - фамилия и инициалы авторов, без указания научных степеней и титулов; с новой строки - учреждение, город. Далее содержание тезисов: цель, методы исследования, полученные результаты, заключение. Не следует приводить ссылки на литературу. В названии тезисов не допускаются сокращения.
4. Тезисы принимаются только в электронном виде в формате Word на электронный адрес: **E-mail: ERodzinskaya@gnicpm.ru** (Родзинская Елена Михайловна, обязательно следует указать адрес для переписки, телефон, факс, электронный адрес).

Внимание! Тезисы должны быть получены оргкомитетом до 1 марта 2017 г.

- Заявку на бронирование мест в гостинице направлять по адресу оргкомитета, ведущему научному сотруднику Красницкому Владимиру Борисовичу. Тел.: 8 (499) 553-66-38; E-mail: VKrasnitsky@gnicpm.ru
- Заявки на выступления направлять до 1 февраля 2017 г. по адресу оргкомитета, зам. председателя Конференции - д.м.н., профессору Бубновой Марине Геннадьевне: факс: (495) 624-01-15; E-mail: MBubnova@gnicPM.ru, или д.м.н., профессору Аронову Давиду Мееровичу: DAronov@gnicPM.ru.

Участникам конференции выдается сертификат НМО с образовательными кредитами.

Адрес оргкомитета: 101000 Москва, Петроверигский пер.,10, стр. 3 ФГБУ ГНИЦ профилактической медицины Минздрава РФ, оргкомитет научной конференции.

Тел./факс: (495) 624-01-15, (499) 553-67-52,

E-mail: MBubnova@gnicPM.ru (проф. М.Г. Бубнова)

DAronov@gnicPM.ru (проф. Аронов Д.М.)

ERodzinskaya@gnicpm.ru (н.с. Родзинская Е.М.).

Адрес проведения конференции:

Центральный Дом ученых РАН: Москва, ул. Пречистенка, д. 16.

Проезд: ст. метро Кропоткинская, далее пешком (700 м) или троллейбус № 15 до остановки «Дом ученых».

БОЛЕЗНЕННЫЙ МЫШЕЧНЫЙ СПАЗМ:

ДИАГНОСТИКА И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

В статье обсуждаются вопросы патогенеза, диагностики и лечения миофасциальной боли. Представлен анализ эффективности применения миорелаксантов у пациентов с миофасциальным болевым синдромом.

Ключевые слова: острая миалгия, миофасциальный болевой синдром, миорелаксанты, толперизон.

O.V. VOROBYOVA, MD, Professor

Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health

PAINFUL MUSCLE SPASM: DIAGNOSIS AND PATHOGENETIC THERAPY

The article discusses the pathogenesis, diagnosis and treatment of myofascial pain. The analysis of the effectiveness of muscle relaxants in patients with myofascial pain syndrome is provided.

Keywords: acute myalgia, myofascial pain syndrome, muscle relaxants, Tolperisone.

Каждый человек в течение жизни неоднократно испытывает мышечные боли. Свыше 40% всех болевых синдромов, локализованных в шее, пояснице и на конечностях, имеют мышечное происхождение. Высокая распространенность мышечной боли неудивительна, поскольку тело человека содержит более 200 пар скелетных мышц, и каждая мышца богата болевыми рецепторами. Острая мышечная боль может быть симптомом многих заболеваний. Генерализованные, двусторонние миалгии могут сопровождать инфекционные заболевания (включая грипп), могут быть симптомом аутоиммунных болезней. Некоторые лекарства (ингибиторы АПФ, статины и др.) способны вызвать миалгии.

Но самая частая причина острой миалгии – перегрузка или растяжение мышцы или группы мышц. Мышечная боль может варьировать от незначительной до нестерпимой. Мышечная боль может затрагивать любой локус тела, включая шею, спину, конечности. Напряжение в мышцах, вызывающее болезненные ощущения, возникает довольно часто и у людей самого разного возраста, профессий и образа жизни. Чаще всего мышечная боль возникает при:

- острой травматизации мышечного волокна (перегрузка или растяжение мышцы),
- хронической мышечной дисфункции (миофасциальный болевой синдром),
- наконец, мышечный болезненный спазм является основным компонентом мышечно-скелетных (неспецифических) болевых синдромов в области спины.

Обычно при незначительной травматизации мышцы боль проходит через несколько дней. В целом прогноз благоприятный и при однократной физической перегрузке мышц болевой синдром спонтанно регрессирует в течение 48 ч. Но в отдельных случаях боль персистирует и имеется угроза формирования хронического миофасциального болевого синдрома. Миофасциальный болевой синдром (МФС) – преимущественно хроническое болевое расстройство, характеризующееся хронической мышечной дисфункцией. Миофасциальный болевой синдром – невоспалительное заболевание мышечной систе-

мы, ассоциированное с локальной болью и мышечной ригидностью. Заболевание характеризуется развитием в мышце сенситивных локусов (триггерных точек), приводящих к боли в зонах, на первый взгляд не связанных с мышцей (отраженная боль). Триггерные точки могут располагаться в болевых зонах, а также в зонах на отдалении от локальной боли. Еще в 1843 г. Froriep описал болезненные мышечные точки и высказал предположение, что скелетная мускулатура может быть причиной болевых синдромов. В 1949 г. G. Travell предложил термин *миофасциальная боль*. Но широкое изучение этой проблемы началось после детальной презентации диагностики и лечения миофасциальной боли G. Travell и D.G. Simons в 1983 г. На русском языке этот труд был впервые опубликован в 1989 г. под редакцией профессора А.М. Вейна. МФС может вовлекать единичную мышцу или группу мышц. МФС может сформироваться в любой поперечно-полосатой мышце, и миофасциальные боли локализуются повсеместно от лица до голени. Поэтому неудивительно, что МФС – один из наиболее частых болевых синдромов, его распространенность может достигать 54% у женщин и 45% у мужчин. Приблизительно у четверти пациентов с неспецифическими болями в спине боль обусловлена МФС. К сожалению, миофасциальный болевой синдром, прекрасно откликающийся на лечение, часто остается недодиагностируемым и, соответственно, нелеченым. Значительное число пациентов страдает от боли годами.

Что вызывает миофасциальную боль? Множество факторов могут принимать участие в формировании МФС. Тем не менее основным предрасполагающим фактором является мышечный дисбаланс. Основное назначение связочно-мышечной системы – поддержание вертикальной позы в противодействии с гравитацией и совершение движений в противодействии с инерцией. Хроническое нарушение мышечного баланса характерно для современной урбанизации. Мышечная ткань может травмироваться при однократных или рекуррентных эпизодах биомеханической перегрузки. Перегрузки и травматизация любой мышцы приводят к ее дисфункции и

формированию болевого синдрома. Макротравма – контузия, растяжение связок и мышц, ушиб мышцы приводит к развитию острого МФС. Причины травматизации мышцы могут быть самые разнообразные. Наиболее распространены спортивные травмы, травмы, полученные при падении, автотравмы, производственные повреждения. Напротив, микротравма приводит к МФС, характеризующимся более медленным началом. Хроническая повторяющаяся перегрузка мышцы приводит к мышечной усталости и в дальнейшем постепенно развивается МФС. Мышечной усталости и перенапряжению могут способствовать различные нарушения осанки, например сколиоз и другие скелетные асимметрии. Также значительная физическая нагрузка, совершенная нетренированной мышцей, может нарушать эргономику мышцы и predispose к МФС, в том числе длительная постуральная нагрузка (длительное пребывание в антифизиологической позе). Воздействие низкой температуры окружающей среды приводит к мышечному спазму и формированию триггерных точек в мышце. Тревога, ассоциированная со стрессом, приводит к повышению симпатической активности и усиливает напряжение мышц, что способствует их усталости. При тревоге и/или депрессии наблюдается снижение болевого порога, что в конечном итоге является дополнительным фактором образования триггерных точек.

Кто страдает от миофасциальной боли? Миофасциальные триггерные точки могут быть у человека любого возраста, даже у ребенка. Вероятность развития активных ТТ повышается с возрастом, приобретая клиническое значение в среднем возрасте. Излюбленный возраст возникновения МФС – от 27 до 50 лет, преимущественно у лиц, ведущих сидячий образ жизни. Отчасти это объясняется возрастным снижением эластичности и тонуса мышц. Кроме того, с возрастом развивается структурная дегенерация костей и суставов с тугоподвижностью, что, в свою очередь, постепенно приводит к нарушению мышечной упругости. Аномалии развития скелета, в первую очередь сколиоз, недостаточное физическое развитие постуральной мускулатуры predispose к МФС.

Лица, ведущие сидячий образ жизни, более склонны к образованию активных ТТ, чем лица, имеющие ежедневную физическую нагрузку. Миофасциальные боли – важная составляющая офисного синдрома, профессиональной проблемы офисных сотрудников. Два типа факторов predispose к формированию МФС у офисных сотрудников:

- Физические факторы – стереотипность движений, длительное пребывание мышц верхнего пояса в антифизиологической позе (длительное статическое положение спины, шеи и правой руки при работе за компьютером), приводящие к нарушению баланса активности постуральных и динамических мышц.

- Психологические факторы – высокий уровень ответственности и множество стрессорных факторов, связанных с профессиональной деятельностью (нарастание эмоциональной напряженности негативно сказывается на позе).

В то же время тяжелая физическая работа и занятия спортом могут привести к МФС. Микротравмы мышечных волокон во время чрезмерной физической нагрузки или

хроническая повторяющаяся перегрузка мышцы во время занятий спортом predispose к развитию хронической мышечной дисфункции.

Что необходимо знать врачу о клинике миофасциальной боли? Боль – основной клинический симптом МФС. Миофасциальные боли возникают остро или исподволь. Обычно это тупая боль, локализованная в глубине тканей. Но обычно это беспокоит как в период дневной активности, так и во время отдыха. Ее интенсивность чрезвычайно варьирует от ощущения легкой тяжести до сильнейших и мучительных болей, что порой заставляет клинициста проводить дифференциальный диагноз с радикулопатией и/или дискогенной патологией. Боль может ограничивать двигательные возможности больного.

Но главная особенность миофасциальной боли – это ее локализация. Согласно традиционному определению миофасциального синдрома, мышечная боль исходит из ограниченных участков мышцы, называемых триггерными точками. Триггерные точки (ТТ) – чувствительные зоны мышцы, которые спонтанно или под воздействием компрессии вызывают региональную боль. ТТ локализуются в спазмированных мышечных тяжах, представляющих собой группу мышечных волокон, при пальпации которых исследователь ощущает локальный гипертонус ограниченного участка мышцы болезненного по отчетам пациента. Эти тяжи являются объективными находками при обследовании (пальпации) пациента, страдающего МФС. Локализация ТТ определяется распределением в мышце ноцицепторов; свыше 70% ТТ соответствуют акупунктурным точкам. Боль возникает на отдалении от триггерной точки или даже самой мышцы, ее вызвавшей. Обычно область, в которой больной испытывает отраженную боль, болезненна при пальпации, а иногда даже при слабом прикосновении.

Для каждой мышцы существует довольно строго очерченная зона отраженной боли и довольно стабильное расположение триггерных точек. Но диагностика МФС усложняется тем, что, как правило, болевая зона обусловлена не одним активным триггером, а несколькими, расположенными в смежных мышцах или мышцах антагонистах. Вторичные триггеры закономерно формируются и в мышцах-синергистах, которые постоянно перегружены из-за снижения нагрузки на пораженную мышцу. Несмотря на «разрастание» болевой зоны с течением болезни, она остается асимметричной и практически не переходит на другую половину тела. Сенситивность активных триггеров постоянно варьирует, что клинически проявляется в колебании выраженности боли («хорошие» и «плохие» дни).

Как формируется вторичная мышечная боль в спине?

Независимо от первичного источника боли и ее патогенетических характеристик мышцы туловища вовлекаются в патологический процесс, становясь вторичными источниками боли. Вторичная боль возникает в скелетной мускулатуре вне позвоночно-двигательного сегмента за счет рефлекторного повышения мышечного тонуса. Рассмотрим подробнее участие сенсомоторного рефлекса в формировании болевой реакции. Раздражение дорсальной ветви спинального нерва импульсами, исходящими от рецепто-

ров первичного очага повреждения, приводит к возрастанию двигательных импульсов, адресованных мышце, что вызывает мышечный спазм и боль. Физиологическая обоснованность напряжения мышц, которое следует за любой болью, заключается в иммобилизации пораженного участка тела, создании мышечного корсета. Однако сам мышечный спазм приводит к усилению стимуляции ноцицепторов мышц. В то же время в спазмированных мышцах развивается локальная ишемия с последующим выбросом медиаторов воспаления (альгогенный коктейль). В свою очередь, медиаторы воспаления повышают чувствительность ноцицепторов, как бы включают нормальные («молчащие») рецепторы, переводят их в такое состояние, что они легко возбуждаются при различном воздействии. Таким образом, сама спазмированная мышца становится источником дополнительной ноцицептивной импульсации, которая поступает в нейроны задних рогов того же сегмента спинного мозга. Увеличение потока ноцицептивной импульсации усиливает активность мотонейронов передних рогов и способствует усилению спазма мышцы. Возникает порочный круг по механизму самовоспроизведения: боль – мышечный спазм – усиленная боль – болезненный мышечный спазм. Усиленный поток афферентной импульсации приводит к формированию острой боли, а в дальнейшем центральная сенситизация может стать основой хронизации боли.

Дополнительным фактором развития болезненного мышечного спазма является анталгическая поза. Перенос веса на одну ногу приводит к искривлению туловища и асимметричному положению таза с последующим развитием боли в крестцово-поясничных суставах и мышцах, обеспечивающих движения в этих суставах.

По характеру мышечные боли тупые, ноющие, тянущие. Интенсивность их может широко варьировать. С диагностической точки зрения важно, что боли провоцируются движениями, значительно усиливаются в положениях, при которых растягиваются мышцы, окружающие позвоночный столб. Боли также могут усиливаться при длительном сохранении одной и той же позы (вождение автомобиля, сон в неудобной позе, длительный перелет и т. д.). Симптомов выпадения не наблюдается. При поясничных мышечно-скелетных болях может наблюдаться псевдосиндром Ласега. Если при выполнении теста Ласега боль возникает только локально в пояснице или бедре, или под коленом, или в голени – это связано с растяжением спазмированных мышц (паравертебральных или задних мышц бедра) («короткая» боль). При пальпации паравертебральные мышцы уплотнены, напряжены, болезненны. Мышечная боль может стать хронической и существовать сама по себе даже после устранения первоначальной причины.

К факторам риска мышечно-скелетной боли относятся: интенсивная работа в условиях дефицита времени, монотонная работа, работа в условиях недостаточного управления производством, неудовлетворенность работой, отсутствие социальной поддержки на работе, профессиональные перегрузки, стрессовые события, связанные с профессиональной деятельностью. В настоящее время среди экспертов по мышечно-скелетным болям

достигнут консенсус в том, что риски, связанные с тяжелым физическим трудом, снижаются, в то время как роль профессиональных стрессовых факторов возрастает. В результате риски развития боли в спине у «менеджера» и «грузчика» уравниваются. Если биомеханический фактор, связанный с тяжелой физической работой, постоянно находится в фокусе внимания врача и самого пациента, то психосоциальные факторы часто игнорируются как врачом, так и пациентом. Это приводит к недооценке рисков пролонгирования боли у этой категории больных и снижает качество лечения. Хронические профессиональные стрессоры способствуют развитию тревоги и/или депрессии, которые являются важнейшими факторами хронизации боли. Связанные со стрессом симптомы включают мышечное напряжение, которое, в свою очередь, может стать причиной боли в спине. Кроме того, профессиональный стрессор может препятствовать восстановлению мышечно-скелетного дисбаланса, в первую очередь из-за физической инертности. Снижение физической активности является независимым фактором, ассоциированным с болью в спине и ее хронизацией.

Как лечить мышечные боли? Назначение НПВП обязательно при любой степени выраженности болевого синдрома – от легкой (монотерапия НПВП) до выраженной (в сочетании с другими препаратами). Могут быть использованы аппликации на болевые участки гелей и мазей, содержащих нестероидные противовоспалительные препараты или их лекарственные формы общего действия (таблетки, свечи, инъекционные формы). Уменьшение количества локусов локального мышечного уплотнения и, соответственно, потока болевой импульсации может быть достигнуто применением центральных миорелаксантов (толперизон, баклофен, тизанидин). Подобная комбинация позволяет сократить сроки лечения и уменьшить риск развития побочных эффектов НПВП за счет снижения дозировок последних при комбинированной терапии. Проведенные систематические анализы клинических исследований с использованием алгоритмов, рекомендованных Cochrane Back Review Group, еще в 70-х гг. показали очевидную пользу миорелаксантов в лечении региональной боли [1]. Были получены строгие доказательства лучшей эффективности кратковременных курсов миорелаксантов по сравнению с плацебо в редукции болевой симптоматики у пациентов с острой болью. Различные миорелаксанты показали практически равнозначную эффективность. В свете проведенных аналитических исследований большинство экспертов признает эффективность миорелаксантов в лечении острой боли [2].

Центральные миорелаксанты – гетерогенная группа медикаментов, отличающихся механизмом действия и степенью тормозного влияния на ЦНС (седативный эффект). Единственным препаратом, обеспечивающим мышечную релаксацию при отсутствии сопутствующего седативного эффекта и, соответственно, симптомов отмены, является толперизон. Он применяется в медицинской практике с 60-х гг. прошлого века. Толперизона гидрохлорид, в зависимости от дозы, блокирует моно- и полисинаптические рефлексы на спинальном уровне [3]. В послед-

нее время на клеточном уровне показано влияние толперизона гидрохлорида на натриевые и кальциевые каналы [4]. Возможно, собственно анальгетический эффект толперизона дополнительно обеспечивается влиянием на мембранные каналы. Кроме того, благодаря своей химической структуре (четвертичный ариламин), толперизона гидрохлорид обладает лидокаиноподобной активностью [5].

В течение нескольких лет после введения толперизона в клиническую практику последовало множество публикаций о его непосредственной и долгосрочной эффективности при различных ревматологических, ортопедических, травматологических и неврологических расстройствах. Первое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности толперизона в лечении болезненных мышечных спазмов было опубликовано Pratzel и соавт. в 1996 г. [6]. В этом исследовании толперизон гидрохлорид продемонстрировал существенное превосходство перед плацебо в отношении редукции рефлекторного болезненного мышечного спазма, обусловленного патологией позвоночника или проксимальных суставов. Самое большое по количеству обследованных больных (5 130) двойное слепое исследование продемонстрировало

75%-ное снижение интенсивности боли, 70%-ное снижение напряжения мышц и 75%-ное улучшение двигательных возможностей пациентов, получавших толперизон гидрохлорид с достоверной разницей при сравнении с группой, получавшей плацебо [7]. В целом суммарный интегративный показатель эффективности толперизона гидрохлорида составил 73%.

Инъекционная форма толперизона гидрохлорида (Калмирекс) с успехом востребована в интервенционной терапии боли в спине. Локальное введение 100 мг Калмирекса дважды в день в спазмированную мышцу обеспечивает быструю релаксацию и препятствует хронизации боли. Наиболее эффективным и малоинвазивным методом терапии скелетно-мышечных болей в спине на любом этапе лечения оказывается паравертебральное инъекционное введение Калмирекса. Раствор для инъекций Калмирекс (толперизона гидрохлорид) зарекомендовал себя как эффективное и безопасное средство для быстрого воздействия на болевой рефлекторный мышечный спазм, без побочных эффектов, характерных для большинства миорелаксантов.

Лечение хронической мышечной дисфункции требует многоаспектных подходов. Стандартное лечение включает:

- Медикаменты, такие как нестероидные противовоспалительные средства и миорелаксанты.
- Воздействие на триггерные точки.
- Терапию, направленную на восстановление нормального функционирования мышечной ткани: редукция растяжения мышцы, укрепление мышечного каркаса, изменение образа жизни.

На фоне приема миорелаксантов облегчается проведение постизометрической релаксации мышц, массажа, лечебной физкультуры. Доказано, что использование миорелаксантов позволяет избавить мышцу не только от

активных, но и от латентных триггерных точек, т. е. улучшает отдаленный прогноз, снижая рецидивирование МФС.

Основная кратковременная задача – разрушение триггерных точек, что приводит к редукции боли. При наличии определенных навыков триггерную точку можно механически разрушить инъекцией анестетиков (новокаин, лидокаин), который укорачивает период боли, связанный с процедурой. Наличие инъекционной формы толперизона гидрохлорида (Калмирекс) позволяет использовать его для инъекций в ТТ, что не только разрушает ТТ, но и на длительное время релаксирует всю мышцу. Длительный миорелаксирующий эффект Калмирекса облегчает проведение постизометрической релаксации мышц, массажа, лечебной физкультуры. Доказано, что использование миорелаксантов позволяет избавить мышцу не только от активных, но и от латентных триггерных точек, т. е. улучшает отдаленный прогноз, снижая рецидивирование МФС.

Лечение миофасциальной боли обязательно включает не только мероприятия, направленные на редукцию боли, но и воздействие на психологический дистресс. Также необходимо мотивировать пациента на возобновление нормального уровня активности, возвращение профессионального статуса. Для отдельных пациентов могут быть полезны антидепрессанты, которые, помимо усиления ингибиции болевых ощущений, также могут благоприятно воздействовать на сон. Необходимо рекомендовать больному возвращение к привычной дневной активности. Лечебная физкультура обладает позитивным эффектом. Избегание позного напряжения, ежедневные занятия лечебной физкультурой, владение аутогенной тренировкой с умением расслаблять мышцы – эффективная защита против мышечной боли. Необходимо побуждать пациента к позитивному изменению образа жизни (избегание антифизиологических поз, рациональное оборудование рабочего места, прекращение курения, контроль веса, занятия лечебной физкультурой, ежегодные курсы массажа, владение аутогенной тренировкой с умением релаксировать мышцы).



ЛИТЕРАТУРА

1. Van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, Solway S, Bouter LM; Cochrane Back Review Group. Muscle relaxants for nonspecific low back pain: a systematic review within the framework of the cochrane collaboration. *Spine*, 2003 Sep 1, 28(17): 1978-92.
2. Rives PA, Douglass AB. Evaluation and treatment of low back pain in family practice. *J Am Board Fam Pract*, 2004, 17: S23-31.
3. Morikawa K, Oshita M, Yamazaki M, Ohara N, Mizutani F, Kato H, Ito Y, Kontani H, Koshiura R. Pharmacological studies of the new centrally acting muscle relaxant 4'-ethyl-2-methyl-3-pyrrolidinopropiophenone hydrochloride. *Arzneimittelforschung*, 1987 Mar, 37(3): 331-6.
4. Tekes K. Basic aspects of the pharmacodynamics of tolperisone, a widely applicable centrally acting muscle relaxant. *Open Med Chem J*, 2014, 8: 17-22.
5. Ono H, Fukuda H, Kudo Y. Mechanisms of depressant action of muscle relaxants on spinal reflexes: participation of membrane stabilizing action. *J Pharmacobiodyn*, 1984 Mar, 7(3): 171-6.
6. Pratzel HG, Alken RG, Ramm S. Efficacy and tolerance of repeated oral doses of tolperisone hydrochloride in the treatment of painful reflex muscle spasm: results of a prospective placebo-controlled double-blind trial. *Pain*, 1996, 67(2-3): 417-425.
7. Kohnne-Volland R. RGD: 53669/G. The study performed in Germany investigating the efficacy and tolerability of tolperisone on 5130 patients suffering in painful muscle spasm, 1999.

НАРУШЕНИЯ РЕЧИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ

У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА

Статья посвящена диагностике, классификации и реабилитации различных форм речевых нарушений у пациентов, перенесших инсульт. Рассматриваются наиболее распространенные виды экспрессивных и импрессивных нарушений речи. Приведены основные диагностические признаки выделенных форм афазий и дизартрий. Предложен план программы реабилитации с включением как медикаментозных средств (Цераксон®), так и нефармакологических способов коррекции расстройств речи после инсульта.

Ключевые слова: инсульт, афазии, дизартрии, цитиколин.

O.V. KURUSHINA, MD, A.E. BARULIN, MD, E.A. KURAKOVA, H.Sh. ANSAROV

Volgograd State Medical University

SPEECH DISORDERS AND THEIR CORRECTION IN POST-STROKE PATIENTS

The article is dedicated to the diagnosis, classification, and rehabilitation of various forms of speech disorders in poststroke patients. It is considered the most common types of expressive and impressive speech disorders. The main diagnostic signs of most frequent forms of aphasia and dysarthria are given. A plan for the rehabilitation program with the inclusion of a medication (Ceraxon®) and non-pharmacological methods of correcting speech disorders after stroke is offered.

Keywords: stroke, aphasia, dysarthria, citicoline.

Для человека возможность транслировать свои мысли и чувства окружающим и понимать обращенные к нему слова является одной из базовых потребностей. Речь – это одна из важнейших высших психических функций, которая организует и связывает другие психические процессы, такие как восприятие, память, мышление, воображение, произвольное внимание. С другой стороны, речевая функция является одним из самых сложноорганизованных физиологических процессов в организме, т. к. требует одновременного участия зрительного, слухового, двигательного и кинестетического анализаторов, согласованной деятельности сразу нескольких корковых центров, полноценной периферической иннервации мышц языка, гортани, мягкого неба, правильной координации дыхания и произношения звуков. Именно поэтому у пациентов, перенесших инсульт, нарушения речи наблюдаются более чем в 30% случаев и являются вторым по значимости и распространенности дефектом после двигательных нарушений [1]. В результате расстройства речевой функции затрудняются коммуникативные способности, снижается возможность общения с близкими, что ведет к нарастанию фрустрации, депрессии и, в итоге, к социальной депривации этих пациентов. Речевые расстройства также ухудшают контакты с медицинским персоналом, что нередко становится существенным фактором, затрудняющим реабилитационный процесс [2]. Поэтому своевременная диагностика и коррекция различных видов нарушений речи у пациентов после инсульта являются важными составляющими успешной реабилитационной программы.

Нарушения речевой функции после инсульта можно разделить на две большие группы: афазии и дизартрии.

Афазия – это центральное нарушение уже сформировавшейся речи, т. е. расстройство речи, при котором

частично или полностью утрачивается возможность пользоваться словами для выражения мыслей и общения с окружающими при сохранности функции артикуляционного аппарата и слуха, достаточной для восприятия элементарных речевых звуков. Термин «афазия» (от греч. *a* – приставка, обозначающая отрицание, и *phasis* – речь) был предложен еще в 1864 г. А. Труссо. Речевые расстройства при афазии могут характеризоваться нарушениями всех четырех языковых модальностей: воспроизведения речи, понимания речи, чтения и письма. Необходимо отметить, что об афазии можно говорить только при утрате уже сформированной речевой функции, относительно сохраненных интеллектуальных качествах и в отсутствие выраженных психических нарушений у пациентов.

Существует несколько классификаций афазий в зависимости от анатомических, морфологических, клинических и временных характеристик. Но наиболее значимым для врача-невролога является выделение импрессивных и экспрессивных форм речевого расстройства.

ЭКСПРЕССИВНЫЕ АФАЗИИ

Моторная афазия возникает при поражении задних отделов лобной доли – так называемого центра Брока доминантного полушария. В большинстве случаев данный вид афазии развивается остро в сочетании с гемипарезом и гемигипестезией в результате инсульта в бассейне средней мозговой артерии. При этой форме центральным речевым дефектом является инертность речевого высказывания. Повторы одного и того же звука или слова затрудняют или делают невозможными устную речь, письмо и чтение. У пациентов может сохраняться произнесение изолированных звуков, иногда доступно повторение слов и словосочетаний, но при попытках к называнию

или к спонтанной речи нарушается возможность смены слогов и слов, отмечается застревание на слогах слова, повторение предыдущих слов. Пациенты с эфферентной моторной афазией молчаливы, иногда в остром периоде спонтанная речь может полностью отсутствовать. Впоследствии речь больных обычно плохо артикулирована, может быть гипофонична, интонационно не окрашена. При менее грубых расстройствах нарушается фразовая речь: больные неправильно употребляют предлоги, глаголы, окончания существительных, в их разговоре могут отсутствовать глаголы, что значительно обедняет речь, при попытках коммуникации преобладают существительные в именительном падеже. Нарушения чтения и письма у больных с этой формой моторной афазии обусловлены затруднениями звукового анализа состава слова, что приводит к пропуску и перестановке слогов. Может нарушаться понимание значений предлогов и окончаний существительных. Пациенты с этой формой афазии полностью понимают обращенную к ним речь, возможности коммуникации с ними сохраняются. Но, как правило, наличие этого речевого расстройства приводит к фрустрации пациентов, они остро переживают свой дефект и активно участвуют в программах реабилитации.

Артикуляторная моторная афазия возникает при поражении нижних отделов теменной области и, по сути, является своеобразной формой апраксии речи. Первичным дефектом при этой афазии является нарушение артикуляторных движений: при выполнении по заданию движений языком и губами больной не может найти нужное положение, например, подуть, пощелкать языком, надуть щеки или повторить отдельные звуки. В тяжелых случаях больные не в состоянии произнести не только слова, но и отдельные звуки, в более легких случаях они общаются с помощью речи, в которой часто возникают поиски разных звуков и звуковые замены. Последние могут отмечаться как в спонтанной речи, так и при повторении, чтении вслух, назывании предметов по показу и при письме. Вместе с тем беглость речи при этой форме афазии не снижена, паузы отсутствуют, грамматические конструкции правильны. Письменная речь в большинстве случаев нарушается очень грубо, вплоть до невозможности записать даже отдельные звуки. Чтение про себя и понимание речи на слух у больных с этой формой моторной афазии могут быть относительно сохранными. Для этих больных характерны адекватное отношение к болезни, несколько подавленное настроение, выраженное стремление преодолеть свой речевой дефект.

ИМПРЕССИВНЫЕ АФАЗИИ

Сенсорная (акустико-гностическая) афазия возникает при поражении верхневисочных отделов так называемой зоны Вернике доминантного полушария. В качестве первичного дефекта рассматривается речевая слуховая агнозия, лежащая в основе нарушений фонетического слуха. У пациентов расстроено восприятие на слух звуков речи – фонем, они не могут различить на слух звонкие и глухие, мягкие и твердые звуки. Расстройства фонемати-

ческого слуха, в свою очередь, обуславливают грубые нарушения импрессивной речи (понимания). Появляется феномен «отчуждения смысла слова», который характеризуется «расслоением» звуковой оболочки слова и обозначаемого им предмета. Звуки речи теряют для больного свое константное (стабильное) звучание и каждый раз воспринимаются искаженно, смешиваются между собой по тем или иным параметрам. В результате этой звуковой лабильности страдает и собственная речь пациента: в ней появляются характерные дефекты: логорея (обилие речевой продукции) как результат «погони за ускользающим звуком», замены одних слов другими и одних звуков другими (вербальные и литеральные парафазии). При обширных очагах поражения наблюдаются полное расстройство понимания речи, многоречивость, обилие звуковых замен, искажающих речь больного настолько, что ее нельзя понять, что получило название «речевого салата» или «словесной крошки». Страдает как самостоятельная речь больных, так и повторение за врачом, называние предметов по показу и чтение вслух. Беглость самостоятельной речи при сенсорной афазии не нарушается, как правило, она остается плавной, паузы отсутствуют, артикуляция не изменяется. При менее обширных поражениях больные испытывают лишь затруднения в понимании речи. Собственная речь больных может быть достаточно четкой, но в ней много словесных замен. Наблюдаются также разной степени тяжести расстройства письма и чтения, выражающиеся в заменах букв, – так называемые литеральные парафазии.

Необходимо отметить, что об афазии можно говорить только при утрате уже сформированной речевой функции, относительно сохранных интеллектуальных качествах и в отсутствие выраженных психических нарушений у пациентов

Акустико-амнестическая афазия возникает в результате первичного нарушения импрессивной речи при поражении средних и задних отделов височной области доминантного полушария. В отличие от сенсорной афазии понимание отдельных фонем при этой форме афазии сохранено. Лингвистический дефект локализован на следующем этапе распознавания речевых стимулов – невозможным становится синтез фонем в слова. Кроме того, у пациентов нарушено удержание в слухоречевой памяти серии слов: из 3 предъявленных на слух слов больной может повторить 1–2 слова или показать 1–2 картинки (чаще 1-ю и 3-ю). Неспособность к удержанию в памяти речевой информации, воспринятой на слух, приводит к недостаткам понимания длинных сложных речевых отрезков. Устная речь относительно сохранна, но слова подбираются с трудом. В речи наблюдаются словесные замены, а в письме – неправильное употребление предлогов, окончаний существительных и глаголов. Преимущественно страдает распознавание существительных, что приводит к отчуждению их смысла. Больной

не вполне понимает обращенную к нему речь, также нарушается понимание прочитанного. Его собственная речь бедна существительными, которые обычно заменяются местоимениями. Характерны вербальные парафазии. Беглость речи, как правило, не страдает, однако попытки «вспомнить» нужное слово могут приводить к паузам в разговоре. Проба на категориальные ассоциации выявляет значительное уменьшение словарного запаса существительных. Повторение слов за врачом не нарушено, отсутствуют также нарушения артикуляции и аграмматизм. Иногда в отдельную форму выделяют *оптико-амнестическую афазию*, которая характеризуется прежде всего значительными трудностями при назывании предметов по показу. В отличие от акустико-амнестической афазии, при этой форме речевого расстройства восприятие речи на слух и самостоятельные высказывания не страдают. В то же время, в отличие от зрительно-предметной агнозии, при которой теряется способность к узнаванию предметов, пациент своим поведением дает понять, что он знаком с предметом, может объяснить его предназначение, подсказка первых звуков дает положительный эффект.

СМЕШАННАЯ И ТОТАЛЬНАЯ АФАЗИИ

В большинстве случаев у одного больного имеется несколько разновидностей нарушения речи одновременно, что связано с анатомической близостью зон контроля речи в головном мозге. Тогда говорят о смешанной афазии. Наиболее выраженной формой смешанной афазии является тотальная афазия, которая возникает при обширных инфарктах в бассейне средней мозговой артерии, когда зона ишемического повреждения охватывает как задне-лобные, так и височные отделы доминантного полушария головного мозга. Следовательно, страдает как инициация речи, так и фонематический слух. Клиническая картина характеризуется сочетанием симптомов сенсорной и моторной афазии (сенсомоторная афазия). Как правило, тотальная афазия сочетается с выраженным правосторонним гемипарезом, гемигипестезией и гемипарезом.

ДИЗАРТРИЯ

Отдельной формой поражения речевой функции является дизартрия. Дизартрия – расстройство произносительной стороны речи, обусловленное нарушением иннервации мышц речевого аппарата. Ведущим дефектом является нарушение фонетической и просодической стороны речи, связанное с органическим поражением центральной или периферической нервной системы. Это нарушение сопровождается расстройством артикуляции, фонации, речевого дыхания, темпо-ритмической организации и интонационной окраски речи, в результате чего речь теряет свою членораздельность и внятность. Степень выраженности нарушения звукопроизношения зависит от характера и тяжести поражения нервной системы. В легких случаях имеются отдельные искажения звуков, нечеткость речи; в более тяжелых отмечается «смазанная»

речь, имеют место замены и пропуски звуков, страдают ее темп, выразительность, голосовые модуляции. При тяжелых поражениях речь становится невозможной из-за полного паралича речевых мышц. Такие нарушения называются анартрией.

По уровню локализации пораженного отдела нервной системы различают следующие формы дизартрий:

1. Бульбарную, связанную с поражением ядер, корешков или периферических отделов бульбарной группы черепно-мозговых нервов. Для бульбарной дизартрии характерны арефлексия, амимия, расстройство сосания, глотания твердой и жидкой пищи, жевания, гиперсаливация, вызванные атонией мышц полости рта. Артикуляция звуков невнятная и крайне упрощенная. Все разнообразие согласных редуцируется в единый щелевой звук; звуки не дифференцируются между собой. Типичны назализация тембра голоса, дисфония или афония.

2. Псевдобульбарную, связанную с поражением корково-ядерных проводящих путей. При псевдобульбарной дизартрии характер расстройств определяется спастическим параличом и мышечным гипертонусом. Наиболее ярко это проявляется в нарушении движений языка: большие трудности вызывают попытки поднять кончик языка вверх, отвести в стороны, удержать в определенном положении. При псевдобульбарной дизартрии затруднено переключение с одной артикуляционной позы на другую. Типичны избирательное нарушение произвольных движений, появление синкинезий; обильное слюноотечение, усиление глоточного рефлекса, поперхивание, дисфагия. Речь больных с псевдобульбарной дизартрией смазанная, невнятная, имеет носовой оттенок; грубо нарушено нормативное воспроизведение гласных звуков, свистящих и шипящих.

3. Экстрапирамидную (подкорковую), связанную с поражением подкорковых узлов и их связей с различными отделами головного мозга. Для этой формы дизартрии характерно наличие гиперкинезов – непроизвольных насильственных движений мышц, в т. ч. мимических и артикуляционных. Гиперкинезы могут возникать в покое, однако обычно усиливаются при попытке речи, вызывая артикуляционный спазм. Отмечается нарушение тембра и силы голоса, просодической стороны речи; иногда у больных вырываются непроизвольные гортанные выкрики. При подкорковой дизартрии может нарушаться темп речи по типу брадилалии, тахилалии или речевой дизаритмии (органического заикания). Подкорковая дизартрия часто сочетается с псевдобульбарной, бульбарной и мозжечковой формами.

4. Мозжечковую, связанную с поражением мозжечка и его проводящих путей. Типичным проявлением мозжечковой дизартрии служит нарушение координации движений мышц, участвующих в речевом процессе, следствием чего являются тремор языка, толчкообразная, скандированная речь, отдельные выкрики. Речь замедленная и невнятная; в наибольшей степени нарушается произношение переднеязычных и губных звуков. Этой форме дизартрии часто сопутствуют атаксия, нистагм и другие координационные нарушения.

5. Корковую, обусловленную очаговыми поражениями коры головного мозга. Корковая дизартрия по своим речевым проявлениям напоминает моторную афазию и характеризуется нарушением произвольной артикуляционной моторики, но при этом отсутствуют расстройства речевого дыхания и фонации. По локализации различают кинестетическую постцентрально-корковую дизартрию (афферентную корковую дизартрию) и кинетическую премоторную корковую дизартрию (эфферентную корковую дизартрию). Однако при корковой дизартрии имеется только артикуляционная апраксия, тогда как при моторной афазии страдают не только артикуляция звуков, но и чтение, письмо, понимание речи, использование средств языка.

Нарушения звукопроизношения при дизартрии могут быть выражены в различной степени – от отдельных фонетических дефектов по типу искажения звуков до полного паралича речевыми мышцами, при котором речь отсутствует полностью. Выделяют четыре степени тяжести дизартрии:

1-я степень (стертая дизартрия) – дефекты звукопроизношения могут быть выявлены только логопедом при специальном обследовании;

2-я степень – дефекты звукопроизношения заметны окружающим, но в целом речь остается понятной;

3-я степень – понимание речи пациента с дизартрией доступно только близкому окружению и частично посторонним людям;

4-я степень – речь отсутствует или непонятна даже самым близким людям (анартрия).

КОРРЕКЦИЯ РЕЧЕВЫХ РАССТРОЙСТВ

Восстановление речевых нарушений проводится в комплексе с лечением других нарушенных функций и является частью общего процесса реабилитации постинсультных пациентов. Лечебно-реабилитационные мероприятия должны проводиться мультидисциплинарно и включать в себя медикаментозную поддержку, лечебную гимнастику, массаж, логопедические занятия, нейропсихологическую коррекцию, консультации психиатра, психотерапевтическую помощь. Необходимо отметить, что максимальная эффективность восстановления достигается при раннем начале занятий. Стратегия терапии постинсультных афазий и дизартрий должна в обязательном порядке включать как фармакологические, так и нефармакологические методы лечения. Лекарственная терапия в данном случае является базовым обеспечением, восполняющим нейротрансмиттерную дефицитность и осуществляющим неспецифическую стимуляцию всех высших когнитивных функций. В лечении когнитивных нарушений после инсульта основной упор делается на препараты, восполняющие недостаточность ацетилхолинергической системы и блокирующие избыточную активность глутаматергической системы. Одним из препаратов, с успехом использующихся в коррекции когнитивных и, в частности, речевых нарушений, является цитиколин (Цераксон®). Цитиколин является безопасным препара-

том, одобренным во многих странах для лечения острого ишемического инсульта. Согласно результатам обобщенного анализа данных 1372 пациентов, участвовавших в четырех клинических исследованиях, проведенных в США, пероральное назначение цитиколина в течение 24 ч от начала инсульта достоверно улучшало исходы инсульта по сравнению с плацебо [3]. Цитиколин является промежуточным элементом в цепочке синтеза фосфолипидов клеточной стенки, его основные компоненты холин и цитидин хорошо всасываются в кишечнике и проникают через гематоэнцефалический барьер. Что касается возможных механизмов нейрорепарации, то доказано, что нейропротекторное действие цитиколина обусловлено перераспределением основного транспортера глутамата EAAT2 в микродомены липидных рафтов, приводящим к повышению усвоения глутамата. Назначение нейротрофических факторов (например, основного фактора роста фибробластов) улучшает когнитивные функции в модели ишемической энцефалопатии путем увеличения числа холинергических нейронов в СА-области гиппокампа [4]. В работах зарубежных авторов было показано, что лечение цитиколином может привести к мобилизации эндотелиальных прогениторных клеток из костного мозга пациентов с инсультом, тем самым улучшая функциональное восстановление после острого ишемического инсульта. Таким образом, увеличение содержания эндотелиальных прогениторных клеток в периферической крови, индуцированное цитиколином, ассоциировано с лучшим функциональным исходом у пациентов, перенесших острый ишемический инсульт.

Согласно результатам обобщенного анализа данных 1372 пациентов, участвовавших в четырех клинических исследованиях, проведенных в США, пероральное назначение цитиколина в течение 24 ч от начала инсульта достоверно улучшало исходы инсульта по сравнению с плацебо

В экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что эффекты цитиколина могут быть обусловлены его участием в механизмах пластичности мозга и нейрорепарации. Так, в экспериментальных работах было продемонстрировано, что длительное лечение цитиколином приводит к улучшению функционального восстановления после экспериментального инсульта и что потенциальным нейрональным субстратом для улучшения функций может быть повышение ветвистости дендритов и плотности отростков по сравнению с таковой в контрольной группе, получавшей физиологический раствор. В связи с этим лечение цитиколином может повышать нейрональную пластичность, что может быть связано с клиническим улучшением после инсульта [5].

После ряда эффективных исследований на экспериментальных моделях были опубликованы данные, подтверждающие эти результаты в клинической практике. Цитиколин при острой церебральной ишемии продемон-

стрировал не только опережающий регресс клинических проявлений, но и уменьшение объема инфарктной зоны по результатам магнитно-резонансной терапии [6]. Данные последнего метаанализа также подтверждают положительный эффект препарата у пациентов с ишемическим инсультом [7]. Помимо этого показана эффективность цитиколина при постинсультных когнитивных и двигательных расстройствах [15, 16]. Положительное влияние препарата на речевые нарушения у пациентов после инсульта отдельно не оценивалось, однако можно предположить, что стимуляция механизмов нейрональной пластичности и активация большинства нейротрансмиссивных систем могут способствовать улучшению речевых функций.

В экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что эффекты цитиколина могут быть обусловлены его участием в механизмах пластичности мозга и нейрорепарации

На фоне базовой фармакологической поддержки необходимо проводить немедикаментозные реабилитационные мероприятия, направленные на восстановление нарушенных функций. При этом важно создавать максимально стимулирующие условия для спонтанного восстановления речи – как в рамках непосредственно логопедических занятий, так и во время других реабилитационных мероприятий, которые проводятся в остром периоде как врачами, так и родственниками и близкими пациента [8].

Необходимо особо отметить тот факт, что независимо от конкретной формы афазии на начальном этапе реабилитации перед медиками ставится задача установления контакта с больным. Для этого используется метод беседы на различные близкие пациенту темы. После перенесенного инсульта пациент, как правило, страдает не только от когнитивных расстройств, но и от эмоционального состоя-

ния. Систематические клинические наблюдения [9] и слепые рандомизированные мультицентровые исследования [10] показывают, что работу с пациентами в остром периоде надо начинать с оказания психологической поддержки, информирования и обучения пациента и его родственников компенсаторным коммуникативным стратегиям. Это сформирует понимание ситуации и облегчит коммуникацию между пациентом и окружающими его людьми.

Кроме того, важно принимать во внимание тот факт, что работа с больным должна быть строго дозирована в зависимости от общего состояния пациента, нагрузка должна быть адекватна тяжести его состояния и носить щадящий характер [11].

При этом в остром периоде инсульта реабилитация речи должна быть ориентирована на активизацию непроизвольных уровней речевой деятельности с использованием автоматизированных речевых рядов, пения, воспроизведения заученных ранее речевых стереотипов [1, 12]. В подострой стадии больной должен более активно и эмоционально включаться в речевой процесс [13].

Лечение дизартрии в постинсультном периоде должно строиться в соответствии с программами лечения параличей и парезов. На фоне проводимой медикаментозной терапии в комплекс занятий должны быть включены артикуляционная гимнастика, массаж, дыхательные и голосовые упражнения, направленные на повышение функциональной активности мышц, участвующих в речевом акте [14].

Надо отметить, что необходимым условием успешной реабилитации пациентов с речевыми расстройствами является правильная постановка целей и задач терапевтического процесса. Необходимо помнить, что целью речевой реабилитации является не успех реализации отдельных аспектов языка, не заученное воспроизведение необходимых компонентов речи, а именно восстановление эффективной коммуникации с окружающими для независимости и успешной адаптации в повседневной жизни.



ЛИТЕРАТУРА

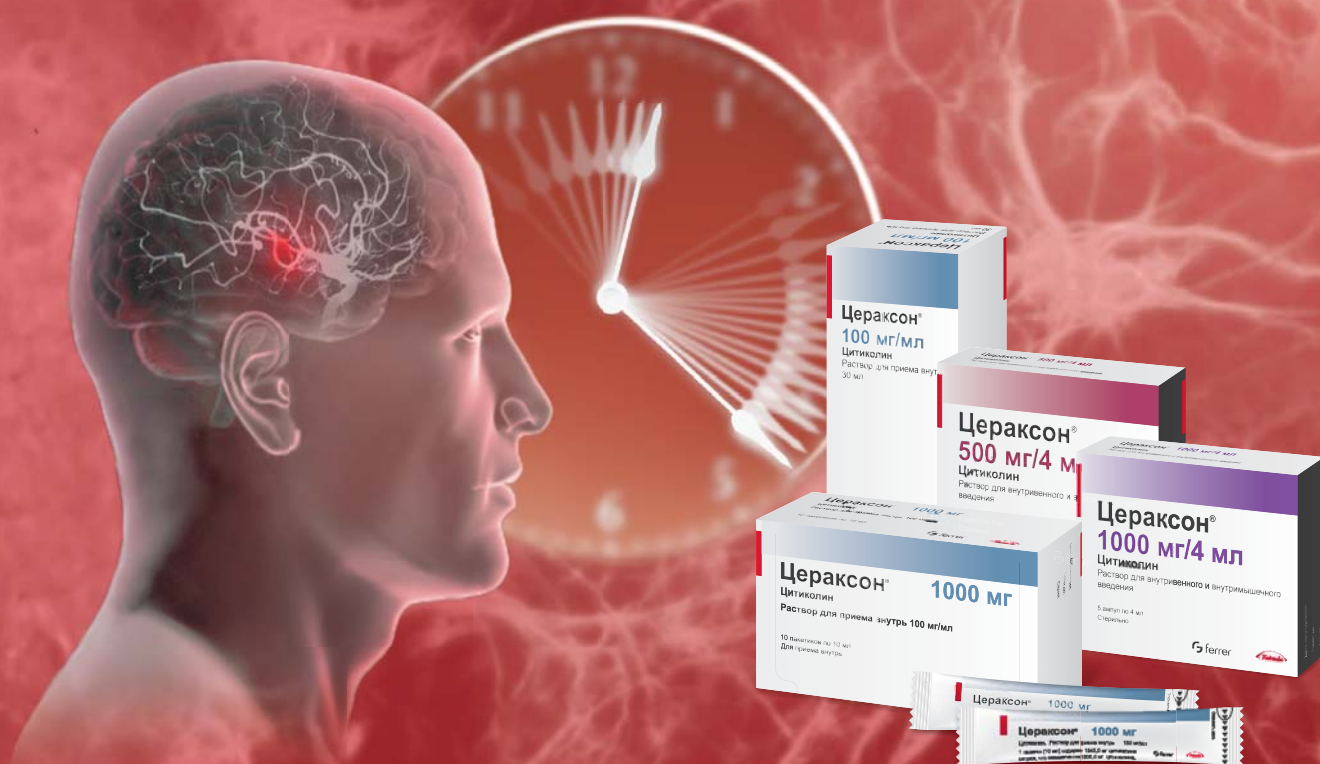
- Шкловский В.М., Визель Т.Г. Восстановление речевой функции у больных с разными формами афазии. М.: Ассоциация дефектологов, В. Секачев, 2011.
- Rofes L et al. Neuogenic and oropharyngeal dysphagia. *Annals of The New York Academy of Sciences. The 11th OESO World Conference: Reflux Disease*. 2013, 1300.
- Alvarez-Sabin J, Roman G. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke. *Stroke*, 2011, 42: S40.
- Клюшников С.А. Нейропротективные и нейро-репаративные эффекты Цераксона (цитиколина): обзор экспериментальных и клинических исследований. *Нервные болезни*, 2012, 3: 13-20.
- Hurtado O, Cardenas A et al. A chronic treatment with CDP-choline improves functional recovery and increases neuronal plasticity after experimental stroke. *Neurobiol. Dis.*, 2007, 26: 105-111.
- Warach S, Pettigrew LC, Dashe JF, Pullicino P, Lefkowitz DM, Sabounjian L, Harnett K, Schwiderski U, Gammans R. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Citicoline 010 Investigators. Ann Neuro*, 2000, 48: 713-722.
- Secades J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update. *Rev Neurol*, 2011, 52(Suppl 2): S1-S62.
- Цветкова Л.С. Нейропсихологическая реабилитация больных. Москва – Воронеж, 2004.
- Holland A & Fridriksson J. Aphasia management during the early phases of recovery following stroke. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 2001, 10(1): 19-28.
- De Jong-Hagelstein M, van de Sandt-Koenderman WM, Prins ND, Dippel DW, Koudstaal PJ, Visch-Brink EG. Efficacy of early cognitive-linguistic treatment and communicative treatment in aphasia after stroke: a randomised controlled trial (RATS-2). *Journal of Neurology, Neurosurgery, & Psychiatry*, 2011, 82: 399-404.
- Шохор-Троцкая М.К. (Бурлакова). Стратегия и тактика восстановления речи. М.: В. Секачев, Эксмо-Пресс, 2001.
- Курушина О.В., Барулин А.Е. Жизнь после инсульта: как быть и что делать? *ПМЖ*, 2013, 21(16): 826-830.
- Галкин А.С., Баранцевич Е.Р. и др. Возможности повышения эффективности реабилитации пациентов после инсульта с синдромом игнорирования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2014, 114(10): 30-34.
- Ахутина Т.В., Микадзе Ю.В. и др. Логопедическая диагностика и реабилитация пациентов с повреждениями головного мозга в остром периоде. Клинические рекомендации. М., 2014. 46 с.
- Alvarez-Sabin L, Ortega G, Jacas C, Santamarina E, Maisterra O, Ribo M, Molina C, Quintana M, Román GC. Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment. *Cerebrovasc. Dis.*, 2013, 35(2): 146-54.
- Ueda S, Hasegawa T, Ando K et al. Evaluation of the pharmacological effect of CDP-choline injection in post-stroke hemiplegia. Double-blind comparative study using the Hemiplegia Function Test (12-grade evaluation method). *Strides of Medicine*, 1994, 170: 297-314.

Цераксон®

ЦИТИКОЛИН

НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ

Оригинальный нейропротектор
с высокой степенью эффективности



- ☐ Уменьшает объем поражения мозга при ишемическом инсульте¹
- ☐ Способствует восстановлению неврологических функций при инсульте и черепно-мозговых травмах²
- ☐ Улучшает когнитивные функции³

1. Warach S., Benfield A., Schlaug G. et al. Ann Neurol. 1996; 40: 527-578. 2. Secades JJ. Rev Neurol. 2011; 52 (2): S1-S62. 3. Fioravanti M., Yanagi M. Cochrane Database Syst Rev. 2005; 2: CD000269.

Сокращенная информация по применению: Цераксон® (Cerahon). Регистрационный номер: ЛСР-000089, ЛСР- 002287/07. МНН: Цитиколин. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного и внутримышечного введения; раствор для приема внутрь. **Показания к применению.** Острый период ишемического инсульта (в составе комплексной терапии). Восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов. Черепно-мозговая травма, острый (в составе комплексной терапии) и восстановительный период. Когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Выраженная ваготония. Возраст до 18 лет. **Для раствора для приема внутрь:** редкие наследственные заболевания, связанные с непереносимостью фруктозы. **Способ применения и дозы:** препарат применяют внутривенно, внутримышечно, внутрь. Острый период ишемического инсульта и черепно-мозговой травмы (ЧМТ): 1000 мг (10 мл или 1 пакетик) каждые 12 ч. Длительность лечения не менее 6 недель. Восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов, восстановительный период ЧМТ, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга: 500-2000 мг в день. Дозировка и длительность лечения в зависимости от тяжести симптомов заболевания. **Побочное действие:** очень редко: аллергические реакции, головная боль, головокружение, бессонница, возбуждение, кратковременное изменение артериального давления. **Особые указания:** для раствора для приема внутрь: на холоде может образоваться незначительное количество кристаллов, что не влияет на качество препарата. Полная информация содержится в инструкции по применению. На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1

Тел.: +7 (495) 933 55 11; факс: +7 (495) 502 16 25. www.takeda.com.ru

Дата выпуска рекламы: март 2017

Е.В. КАННЕР¹, к.м.н., С.Б. КРУТИХИНА², А.В. ГОРЕЛОВ^{1,2}, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор¹ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

БОКАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В обзоре литературы суммированы современные сведения о распространенности, эпидемиологии, клинических особенностях, диагностике бокавирусной инфекции за последние 10 лет.

Ключевые слова: респираторные инфекции, бокавирусная инфекция, распространенность, клиника, диагностика, дети.

E.V. KANNER¹, PhD in medicine, S.B. KRUTIKHINA², A.V. GORELOV^{1,2}, MD, Prof.¹ Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor² Sechenov First Moscow State Medical University

BOCAVIRUS INFECTION IN CHILDREN AT THE CURRENT STAGE. A LITERATURE REVIEW

The literature review summarizes modern data on the prevalence, epidemiology, clinical features, diagnosis of the bocavirus infection over the last 10 years.

Keywords: respiratory infections, bocavirus infection, prevalence, clinical features, diagnosis, children.

В настоящее время острые респираторные заболевания (ОРЗ) являются одной из актуальных проблем в педиатрии, поскольку имеют наибольший удельный вес в структуре детской инфекционной заболеваемости, составляя до 90% всей инфекционной патологии у детей [1]. Возбудителями ОРЗ чаще являются вирусы, и на их долю приходится 95% всех случаев острых поражений дыхательных путей у детей. Наиболее распространенными возбудителями ОРЗ являются вирусы гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальный (РС) вирус; адено-, рино-, корона-, энтеровирусы [2]. Но в настоящее время даже с помощью самых современных методов лабораторной диагностики удается расшифровать лишь 70% всех регистрируемых в детском возрасте острых заболеваний респираторного тракта [3].

В последние годы при использовании новых технологий у больных с острыми респираторными заболеваниями были обнаружены человеческий метапневмовирус, несколько видов коронавирусов (SARS, NL63, HKU1). В 2005 г. в Швеции Т. Алландером с соавт. был описан новый респираторный вирус, принадлежащий к семейству Parvoviridae, получивший название «бокавирус человека» (human Bocavirus, hBoV), который был выделен от младенцев и детей, страдающих острыми респираторными заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей [4, 26]. Позднее hBoV был обнаружен у 1,5–19% больных ОРЗ в Австралии, Японии, Канаде, Соединенных Штатах, Франции, Германии, Корее, Таиланде, Великобритании, Южной Африке, Китае, Швейцарии, Финляндии, Италии, Бразилии, Иордании, Нидерландах и Иране, а также у 1% здоровых лиц [5].

По современным представлениям, бокавирус относится к семейству Parvoviridae, роду Bocavirus. Парвовирусы широко распространены в природе и являются одними из самых мелких вирусов эукариотов. В 1973 г. парвовирусы были выделены в самостоятельное семейство Parvoviridae,

в настоящее время включая в себя более 50 вирусов, патогенных для млекопитающих, птиц и насекомых. Для парвовирусов характерен узкий спектр патогенности, исключение составляют парвовирусы плотоядных и птиц. Парвовирусы – это самые мелкие изометрические вирусы с диаметром 18–26 нм. Вирионы лишены внешней оболочки, геном представлен одной молекулой линейной одноцепочечной инфекционной ДНК. Капсид состоит из 60 симметрично расположенных капсомеров и содержит от 1 до 5 типов структурных протеинов. Капсидные протеины у разных видов парвовирусов различаются структурно и антигенно, но имеют функциональные сходные свойства. Кроме структурных белков, парвовирусы содержат от 1 до 4 неструктурных белков, которые обеспечивают процесс его образования. Небольшой размер генома предполагает наличие низкого кодирующего потенциала, позволяющего парвовирусам репродуцироваться в активно делящихся клетках. Механизм репликации генома един для всех парвовирусов. Для репликации парвовирусы используют ДНК-синтезирующий аппарат клетки-хозяина. Репликация происходит в ядре клетки и по своему механизму напоминает репликацию аденовирусов. Для человека патогенны 2 вируса из семейства Parvoviridae: бокавирус человека (human Bocavirus, hBoV), относящийся к роду Bocaparvovirus, и парвовирус человека B19 из рода Erythrovirus [8, 9, 15].

С помощью электронной микроскопии было установлено, что частицы hBoV имеют шестигранную форму, размер их составляет 18–26 нм. Геном представлен одноцепочечной ДНК и содержит в своем составе три открытые рамки считывания, кодирующие неструктурный протеин NS1, протеин NP-1, функция которого пока не установлена, а также структурные капсидные протеины вириона VP1 и VP2 [4]. В настоящее время известно два циркулирующих генетических кластера hBoV: ST1 и ST2. Изменчивость выявлена в основном в области кодиру-

ния капсидных белков VP1/VP2 и представлена в основном консервативными заменами. В 2009–2010 гг. обнаружены генетически отличающиеся варианты hBoV в фекалиях, которые названы hBoV2, hBoV3 и hBoV4, а вирус, который был открыт ранее, обозначается как hBoV1 [16]. Изменчивость hBoV не соотносится ни с сезоном, ни с географическим регионом выявления вируса, ни с клиническими проявлениями заболевания [10].

К настоящему времени не удалось реплицировать вирус hBoV в культуре клеток, нет и модели для изучения бокавирусной инфекции на животных, что существенно затрудняет исследование свойств этого вируса и патогенеза [11]. Считается, что прикрепление вируса к рецептору на поверхности клетки-хозяина происходит с помощью сиаловой кислоты. Далее вирион посредством клатрин-опосредованного эндоцитоза проникает в клетку, по системе микротрубочек транспортируется к ядру, затем вирусный одноцепочечный геном проникает в ядро. Дочерние одноцепочечные ДНК могут быть превращены в двухцепочечные и участвовать в новых атаках транскрипции и репликации, а так же могут быть упакованы в новые вирионы, которые высвобождаются из клетки-хозяина [17]. По результатам сероэпидемиологических исследований, проведенных в Японии и США, практически все дети старше 6 лет (60–100%) и почти все взрослые (94–100%) имели антитела к бокавирусу [12, 13, 25]. Также описаны случаи обнаружения бокавируса при пневмонии у пациентов с иммунодефицитами и выявления ДНК hBoV в фекалиях при 5 эпизодах острого гастроэнтерита в течение 6 месяцев у ребенка 2-х лет с лимфомой [14]. Все вышесказанное показывает, что бокавирус может реплицироваться на слизистой оболочке верхних и нижних дыхательных путей, кишечника.

В иностранных исследованиях в этиологической структуре острых респираторных инфекций по значимости бокавирус занимает со 2-го по 4-е место, например, в Германии заболеваемость, связанная с бокавирусом, находится на 2-м месте после РС-инфекции; по данным французских и испанских исследователей, распространенность вируса соответствует 3-му месту после РС-вируса и риновируса; по канадским данным, после РС-вируса и аденовируса; в Финляндии hBoV-инфекция имеет 4-е место после риновируса, энтеровирусов и РС-вируса [9, 11, 13].

Возбудителями ОРЗ чаще являются вирусы, и на их долю приходится 95% всех случаев острых поражений дыхательных путей у детей. Наиболее распространенными возбудителями ОРЗ являются вирусы гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус; адено-, рино-, корона-, энтеровирусы

Вирус обнаружен в назофарингеальных мазках, смывах и назофарингеальных аспиратах, слюне у детей с острыми респираторными заболеваниями верхних и нижних отделов дыхательного тракта, а также в образцах фекалий. Есть данные из США о выявлении бокавируса в назофаринге-

альных аспиратах в группе детей, госпитализированных после тонзилэктомии или аденоэктомии, при этом частота обнаружения hBoV в данной группе самая высокая из всех отмеченных в других работах (43%) и значительно выше, чем среди детей с острой инфекцией дыхательных путей. При этом на момент обследования симптомов острого респираторного заболевания у пациентов не наблюдалось.

При совместном выявлении бока- и аденовирусов заболевание чаще сопровождалось лакунарной ангиной (31,3%), при наличии риновирусов выявлялась дыхательная недостаточность I ст. (17,2%). При сочетании бока- и РС-вирусов заболевание протекало в форме обструктивного бронхита (29,5%) с экспираторной одышкой

Данный факт может говорить о возможной длительной персистенции hBoV в тканях миндалин и аденоидов, а также о возможной роли вируса в развитии хронического воспаления этих органов. HBoV был обнаружен в лимфоцитах у 32,3% обследованных детей в возрасте до 5 лет. На основании полученных данных было высказано предположение, что данный вирус может играть роль в развитии гиперплазии лимфоидной ткани [19].

Есть данные, что вирус обнаруживался у семи (14%) пациентов из 50 в возрасте от 2 до 15 лет с обострением бронхиальной астмы, хотя при обследовании 22 взрослых с обострением астмы hBoV обнаружен не был [20]. Также зафиксированы случаи сочетания респираторной и кишечной симптоматики с преобладанием респираторных признаков (29%) и случаи выявления hBoV при гастроэнтеритах в сочетании с респираторными симптомами или без них (до 2,1%). У данной группы больных вирус обнаруживался в фекалиях в 2–9,1% случаев, микст-инфекция с другими возбудителями (Rotavirus, Salmonella enteritidis, Campylobacter jejuni, Staphylococcus aureus, Clostridium difficile, Norovirus) составила 4–58,3% [21]. Vincente et al. выделили бокавирус в фекалиях у 9,1% детей с острым гастроэнтеритом при отсутствии симптомов острого респираторного заболевания, что не исключает возможность фекально-орального пути передачи данной инфекции [22].

Данные о сезонности бокавирусной инфекции неоднозначны. Некоторыми авторами отмечен высокий процент обнаружения hBoV-инфекции в зимние и в первые весенние месяцы со спадом или отсутствием летом [4, 9]. В Новосибирске наиболее часто hBoV выявлялся в осенне-зимний период [15]. По данным исследования, проведенного в Москве, бокавирусы достоверно чаще выявляли в осенние месяцы (октябрь и ноябрь) по сравнению с январем и весенними месяцами (март, апрель, май), максимальные показатели частоты выявления hBoV были отмечены в ноябре-декабре (11,8%) [18]. В Японии и Испании большинство случаев инфекции регистрировали в осенние или весенние и ранние летние месяцы, а в Канаде, Германии, Корее, Италии и Австралии бокавирус выявляли круглогодично с одинаковой частотой [8, 13, 23].

Также отмечается значительное число случаев hBoV-инфекции в составе микст-инфекций, в сочетании с другими вирусными возбудителями острых респираторных заболеваний с частотой обнаружения бокавируса от 5 до 83%. Наиболее часто hBoV обнаруживается вместе с РС-вирусом (1,3–53%), риновирусом (3–42%), аденовирусом (2–10,3%), с меньшей частотой выявляется с метапневмовирусом, парагриппом, гриппом А и В, коронавирусом. hBoV может усугублять тяжесть течения заболевания, например РС-вирусной инфекции [4, 5, 11, 14, 18, 28]. При совместном выявлении бока- и аденовирусов заболевание чаще сопровождалось лакунарной ангиной (31,3%), при наличии риновирусов выявлялась дыхательная недостаточность I ст. (17,2%). При сочетании бока- и РС-вирусов заболевание протекало в форме обструктивного бронхита (29,5%) с экспираторной одышкой [18].

Наиболее часто бокавирусы выявляются у детей в возрасте до 5 лет, а наибольшая частота зарегистрирована у детей от 6 месяцев до 3 лет [4, 5, 9, 11, 21, 24]. У пациентов в возрастной группе до 1 года отмечалась тенденция к более легкому течению болезни [18]. Вероятно, материнские антитела могут играть роль в защите младенцев младше 6 месяцев от заражения бокавирусной инфекцией. По результатам сероэпидемиологического исследования, проведенного в Японии, согласно которому дети до 6 месяцев (74%) имели антитела к hBoV, вероятно, получив их от матери через плаценту [12]. В исследовании, проведенном в США, антитела класса IgG к бокавирусу обнаруживаются у 48% здоровых детей старше 9 лет и у 100% обследованных с 18 до 65 лет [13]. Таким образом, hBoV является распространенным возбудителем дыхательных путей у детей, и вероятно, что тяжесть вызываемого им заболевания может быть сопоставима с тяжестью РС-инфекции.

Пути передачи бокавирусной инфекции неизвестны, более вероятен воздушно-капельный путь передачи и, возможно, фекально-оральный. Внутритропное инфицирование маловероятно, т. к. практически все беременные имеют антитела класса IgG к бокавирусу [15].

Пути передачи бокавирусной инфекции неизвестны, более вероятен воздушно-капельный путь передачи и, возможно, фекально-оральный. Внутритропное инфицирование маловероятно, т. к. практически все беременные имеют антитела класса IgG к бокавирусу

Инкубационный период данной инфекции до настоящего времени неизвестен. Бокавирусная инфекция вызывает заболевания верхних и нижних дыхательных путей. К основным клиническим формам поражения дыхательных путей относят: ринит, острый катаральный средний отит, тонзиллит, фарингит, ларинготрахеит, пневмонию, бронхиолит, бронхит, в том числе и обструктивный бронхит. Наиболее частые клинические симптомы у больных hBoV-инфекцией – кашель, ринорея, лихорадка, затрудненное дыхание, диарея, конъюнктивит, сыпь [5, 6].

По данным отечественных исследователей, у больных hBoV-инфекцией установлено превалирование клинической формы с изолированными воспалительными поражениями ВДП (назофарингит) – 75,2%, реже отмечался острый и обструктивный бронхит (16,2 и 8,5%), заболевание бокавирусной инфекцией чаще протекало в среднетяжелой форме (84,6%) с острым началом заболевания [18, 26–28].

Температурные колебания при бокавирусной инфекции варьируют от 37,5 до 40,2 °С, но чаще имеет место лихорадка по типу гипертермии (> 39 °С), длительность лихорадочной реакции колеблется от 1 до 10 дней, в среднем 4–6 дней [4, 5, 9, 14, 18].

Ринорея и фарингит встречаются в 31–100% случаев. Кашель отмечается в 50–100% случаев и может сохраняться до 3 нед., у 62,4% детей кашель был влажный [18]. Возможно наличие у пациентов приступообразного кашля (19%), одышки у 14–72% пациентов и гипоксии – у 35–57%. [4, 5, 9, 11, 13, 14, 27]. У Швец Е.Ю. описано, что у каждого четвертого ребенка, больного hBoV-инфекцией, развивалась одышка (26,5%), которая возникала чаще всего на 1–3 сутки заболевания и носила смешанный характер. У некоторых больных (9,4%) с наличием одышки отмечали развитие дыхательной недостаточности 1, 2 и 3 ст. [18].

Острый катаральный средний отит зарегистрирован у 8–42% детей с бокавирусной инфекцией, у 9% пациентов отмечается конъюнктивит и у 4 детей была сыпь пятнисто-папулезного характера с локализацией на груди, у 2 больных наблюдалась пятнистая эритема на лице. Также описаны случаи выявления ангины у 3–44% детей [24]. По отечественным данным, отмечалась гипертрофия миндалин, чаще I ст. (37,5%), катаральный конъюнктивит – у 1,7% больных, у 99,1% больных была бледность кожных покровов [18, 27].

Диарея является довольно частым симптомом у больных бокавирусной инфекцией и встречается в 10–29% случаев. Длительность ее чаще всего составляет от 1 до 4 дней, частота стула колеблется от 3 до 20 раз в сутки, также регистрируют наличие примесей крови (16%) и слизи (8%) в стуле. В 32% случаев отмечалась рвота [21]. Российские данные отличаются и демонстрируют, что у трети (31,6%) пациентов с hBoV-инфекцией было диагностировано поражение ЖКТ по типу гастроэнтерита, который проявлялся наличием рвоты и жидкого стула от 1 до 10 раз без патологических примесей. Длительность симптомов со стороны ЖКТ не превышала обычно 9 дней. У 14,5% больных симптомы поражения респираторного и желудочно-кишечного тракта появились одномоментно, у 17,1% больных респираторные симптомы предшествовали кишечным проявлениям. В возрастной группе от 1 месяца до 1 года достоверно чаще диагностировали сопутствующий острый инфекционный энтерит по сравнению с детьми с 3 до 7 лет (30,4 и 0% соответственно) [18, 27, 28].

Недоношенность, сердечно-легочная патология, бронхиальная астма могут являться факторами риска развития заболевания бокавирусной инфекцией [5].

При изучении лабораторных показателей большинство авторов отмечают повышение числа лейкоцитов в 8,3% случаев и в 16,7% увеличение С-реактивного белка, ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) более 12 мм/час – у 32,5% больных, а у 35,9% детей отмечается сочетание анемией [18]. При проведении рентгенографического исследования органов грудной клетки были найдены рентгенологические признаки бронхита и пневмонии у 44–100% пациентов [4, 5, 9, 14].

Методы профилактики для бокавирусной инфекции аналогичны методам, применяемым при других ОРЗ. Учитывая высокую роль фосфолипазной активности в патогенезе парвовирусной инфекции, белок VP1 hBoV может стать мишенью при разработке противовирусных препаратов для лечения бокавирусной инфекции

Ранняя этиологическая диагностика острых респираторных инфекций необходима для проведения рациональной этиотропной терапии, прогнозирования тяжести заболевания, предотвращения внутрибольничного заражения и сокращения сроков госпитализации. Для лабораторной диагностики hBoV используется метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), который обладает высокой специфичностью и чувствительностью, позволяет работать с любым типом клинического материала, а также с образцами, хранившимися в замороженном состоянии. Вирус обнаруживается в назофарингеальных мазках, бронхиальных аспиратах, смывах, а также в мокроте,

в слюне, в бронхоальвеолярной жидкости, плевральной жидкости у детей с ОРЗ. Также вирус обнаруживается в фекалиях, причем чем выше концентрация hBoV в респираторных пробах, тем выше вероятность выявления вируса в фекалиях. Это, возможно, свидетельствует о том, что вирус реплицируется в кишечном эпителии или происходит заглатывание вирусных частиц вместе с отделяемым из респираторного тракта [21]. По данным российских авторов, встречаемость ДНК hBoV в образцах фекалий составила от 0,5 до 1,7% [15]. Есть данные о виремии у четырех пациентов с острыми респираторными заболеваниями нижних дыхательных путей, у которых ДНК вируса одновременно обнаруживалась в назофарингеальных аспиратах и отмечалось нарастание титра антител к бокавирусу в период реконвалесценции [13].

В настоящее время какая-либо специфическая терапия бокавирусной инфекции отсутствует. Также следует отметить, что из-за отсутствия животной модели и универсальной клеточной культуры, разработка вакцины затруднена. Методы профилактики для бокавирусной инфекции аналогичны методам, применяемым при других ОРЗ. Учитывая высокую роль фосфолипазной активности в патогенезе парвовирусной инфекции, белок VP1 hBoV может стать мишенью при разработке противовирусных препаратов для лечения бокавирусной инфекции.

Все вышесказанное наглядно демонстрирует ограниченность научных сведений о новом заболевании и доказывает очевидную необходимость дальнейшего изучения бокавируса человека, уточнения механизмов передачи и патогенеза, а также разработки противовирусных препаратов и методов профилактики.



ЛИТЕРАТУРА

- Булгакова В.А. Острые респираторные инфекции у детей: рациональный выбор фармакотерапии. *Справочник Педиатра*, 2011, 8: 28-37.
- Баранов А.А., Горелов А. В., Каганов Б.С. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика: Пособие для врачей. МЗ РФ, Союз педиатров России, международный фонд охраны здоровья матери и ребенка. М., 2005. 68 с.
- Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. 163 с.
- Allander T, Jartti T, Gupta S et al. Human bocavirus and acute wheezing in children. *Clin. Infect. Dis.*, 2007, 44: 904-910.
- Foulongne V, Rodiere M, Segondy M. Human bocavirus in children. *Emerg. Infect. Dis.*, 2006, 12: 862-863.
- Anderson LJ. Human Bocavirus: a new viral pathogen. *Clin Infect Dis*, 2007, 44: 911-912.
- Львов Д.К. Медицинская вирусология: Руководство. М.: «Медицинское информационное агентство», 2008. 656 с.
- Kantola K, Hedman L, Allander T et al. Serodiagnosis of human bocavirus infection. *J. Clin. Infect. Dis.*, 2008 Feb, 15, 46(4): 547-549.
- Lu X, Chittaganpitch M, Olsen SJ et al. Real-time PCR assays for detection of bocavirus in human specimens. *J. Clin. Microbiol.*, 2006, 44: 3231-3235.
- Chieochansin T, Chutinimitkul S, Payungpom S et al. Complete coding sequences and phylogenetic analysis of Human Bocavirus. *Virus. Research*, 2007, 129: 54-57.
- Musa Y, Keller N, Mandelboim M et al. High rate of Human Bocavirus and Adenovirus coinfection in hospitalized Israeli children. *J. Clin. Microbiol.*, 2008 Jan, 46(1): 334-337.
- Lin F, Guan W, Cheng F et al. ELISAs using human bocavirus VP2 virus-like particles for detection of antibodies against HBoV. *J. Virol. Methods*, 2008, 149: 110-117.
- Endo R, Ishiguro N, Kikuta H et al. Seroepidemiology of human bocavirus in Hokkaido Prefecture of Japan. *J. Clin. Microbiol.*, 2007, Oct, 45(10): 3218-23.
- Koskenvuo M, Mottonen M, Waris M. Human Bocavirus in children with acute lymphoblastic leukemia. *Eur. J. Pediatr.*, 2007 Nov 24.
- Тюменцев А.И. «Молекулярно-генетическая характеристика бокавирусов, циркулирующих в Новосибирске». Автореферат дисс. канд. мед. наук. Новосибирск, 2015. 21 с.
- Kapoor A, Simmonds P, Slikas E et al. Human bocaviruses are highly diverse, dispersed, recombination prone, and prevalent in enteric infections. *J. Infect. Dis.*, 2010, 201: 1633-1643.
- Abdel-Latif L, Murray BK, Renberg RL et al. Cell death in bovine parvovirus-infected embryonic bovine tracheal cells in mediated by necrosis rather than apoptosis. *J. Gen. Virol.*, 2006, 87: 2539-2548.
- Швец Е.Ю. «Клинико-эпидемиологические особенности и диагностика бокавирусной инфекции у детей». Автореферат дисс. канд. мед. наук. М., 2009.
- Xiaoyan L, Linda R, Gooding T et al. Human Bocavirus, in tonsillar lymphocytes. *Emerg Infect Dis*, 2008 Aug, 14(8): 1332-4.
- Gendrel D, Guedj R, Pons-Catalano C et al. Human Bocavirus in children with acute asthma. *Clin. Infect. Dis.*, 2007, 45: 404-405.
- Lee JI, Chung JY, Han TH et al. Detection of human bocavirus in children hospitalized because of acute gastroenteritis. *J. Infect. Dis.*, 2007, Oct, 196(7): 994-997.
- Vicente D, Cilia G, Montes M et al. Human bocavirus, a respiratory and enteric virus. *Emerg. Infect. Dis.*, 2007 Apr, 13: 636-637.
- Kantola K, Hedman L, Arthur J et al. Seroepidemiology of human bocaviruses 1-4. *J. Infect. Dis.*, 2011, 204: 1403-1412.
- Arnold JC, Singh KK, Spector SA et al. Human bocavirus: prevalence and clinical spectrum at a children's hospital. *Clin. Infect. Dis.*, 2006, 43: 283-288.
- Калужин О.В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия. МИА, 2013. 140 с.
- Zhao B, Yu X, Wang C et al. High human bocavirus viral load is associated with disease severity in children under five years of age. *PLoS One*, 2013, 8(4): 623-628.
- Горелов А.В., Швец Е. Ю., Кондратьева Т.Ю. Клинические особенности бокавирусной инфекции у детей. *Инфекционные болезни*, 2008, 6(4): 11-15.
- Кондратьева Т.Ю., Швец Е.Ю., Евсеева Е.Л., Горелов А.В. Эпидемиологические аспекты бокавирусной инфекции у детей. *Инфекционные болезни*, 2008, 6(2): 10-16.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ОРВИ

У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

Перспективным направлением является внедрение в практику лекарственных препаратов, сочетающих противовирусное, противовоспалительное и антигистаминное действие. Современные представления о патогенезе воспаления в верхних дыхательных путях основаны на понимании роли различных механизмов защиты, препятствующих проникновению возбудителя в толщу слизистой оболочки, ее колонизации, а также развитию сначала локального, а затем и диффузного воспалительного процесса. Применяемые в настоящее время препараты позволяют не только воздействовать непосредственно на возбудителя инфекции, но и модулировать воспалительный процесс, индуцировать местные и общие иммунные реакции, как специфические, так и неспецифические. К группе современных препаратов, активирующих неспецифические факторы противовирусной защиты, можно отнести Анаферон, Анаферон детский и Эргоферон. Стоит отметить, что Эргоферон обладает комплексной (противовирусной, противовоспалительной и антигистаминной) фармакологической активностью. Многолетний опыт практического применения этих препаратов подтверждает их высокую эффективность и безопасность в лечении и профилактике ОРВИ, включая грипп, у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких.

Ключевые слова: ОРВИ, бронхиальная астма, ХОБЛ, Анаферон, Анаферон детский, Эргоферон.

N.P. KNYAZHESKAYA, PhD in medicine, I.A. BARANOVA, MD, Prof., M.P. FABRIKA, PhD in medicine

Pirogov Russian National Research Medical University

NOVEL POTENTIALS FOR TREATMENT AND PREVENTION OF ARVI IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

One of prospective tendencies is introduction into the clinical practice combined medicines with antiviral, resolvent and anti-histamine mechanisms of action.

Contemporary glimpses of the inflammation pathogenesis are based on understanding different protective mechanisms, preventing invasion of pathogen into the mucous, its colonization and development of local, then systemic inflammation. Currently applicable medicines act not only against the pathogen, but also modulate inflammation process, induce local and systemic immune response, both specific and non-specific. To the later group of medicines, acting through non-specific immune system factors relate Anaferon, Anaferon for children and Ergoferon. It should be noted that Ergoferon has complex (antiviral, resolvent and antihistamine) pharmacological action. Long-term experience of their usage corroborates their high effectiveness and safety in treatment and prevention of ARVI including flu in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

Keywords: ARVI, asthma, COPD, Anaferon, Anaferon for children, Ergoferon.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются важной социальной проблемой. Грипп и другие ОРВИ занимают значительное место в структуре заболеваемости населения России [1–3]. Насчитывают около 300 возбудителей респираторных инфекций, более 200 из них – вирусы. Наиболее часто встречающиеся вирусы – грипп, парагрипп, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус и риновирусы. «Входными воротами» является преимущественно слизистая носоглотки, где вирусные агенты быстро размножаются. Каждый тип вируса тропен к определенному отделу дыхательных путей, в котором, в ответ на внедрение возбудителя, усиливается приток крови к слизистой оболочке, появляется отек, воспаление. Все ОРВИ объединяет очень высокая контагиозность, т. к. основной путь передачи инфекции – воздушно-капельный. Однако возможно распро-

странение возбудителя при прямых или косвенных контактах с заболевшим, а также с предметами, обсемененными вирусами (контактный путь). Для патогенеза ОРВИ характерно быстрое размножение вирусов на слизистой верхних дыхательных путей с «прорывом» естественной защиты (глоточного лимфатического кольца) и поступлением в кровь. Результатом такого проникновения является вирусемия, которая сопровождается повышением температуры тела, слабостью и потерей аппетита. Выраженность и характер клинических проявлений ОРВИ может варьировать в зависимости от вида возбудителя и состояния иммунной системы. Для гриппа характерны интоксикация, сосудистые нарушения при относительной скудности катаральных явлений. При парагриппе и риновирусной инфекции интоксикация выражена слабо, т. к. вирусы попадают в кровоток на короткое время. Парагрипп преимущественно проявляется ларингитом, ринитом, фарингитом; аденовирусная

инфекция – тонзиллитом, аденоидитом, конъюнктивитом; риновирусная инфекция – насморком. Диагноз ставится на основании симптомов и клинических проявлений заболевания, подтверждается выявлением антител к возбудителю в крови [3–5].

Следует подчеркнуть, что даже у здоровых людей течение ОРВИ в некоторых случаях осложняется присоединением бактериальной инфекции. Осложнения при ОРВИ могут возникнуть на любом сроке заболевания и бывают обусловлены как непосредственным воздействием инфекции, так и присоединением бактериальной микрофлоры. Наиболее частыми осложнениями ОРВИ считают пневмонии, бронхиты и бронхиолиты. Второе место по частоте занимают гаймориты, отиты, фронтиты и синуситы. Но особенно тяжело ОРВИ протекают у пациентов с хроническими заболеваниями (сахарный диабет, заболевания печени и почек, бронхиальная астма (БА), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и др.), а также во время или после хирургических вмешательств, травм, применения ряда лекарственных средств (кортикостероидов, длительной антибиотикотерапии и др.) и др. [6, 7]. Большую тревогу вызывают пациенты, страдающие хроническими бронхолегочными заболеваниями, у которых ОРВИ и грипп могут приводить к развитию обострений основного заболевания и даже к летальным исходам. У этой категории пациентов наблюдаются выраженные расстройства местного иммунитета, зависящие от вида заболевания [6, 8].

Например, у пациентов с хроническим бронхитом и ХОБЛ на фоне обострения бронхолегочной инфекции наблюдается ослабление функции альвеолярных макрофагов, снижение бактерицидной активности нейтрофилов, а также выявляется снижение уровня Т- и В-лимфоцитов, дефицит содержания иммуноглобулина (Ig) М и IgА [9, 10]. При БА существенно снижается уровень секреторного IgА (sIgА), а также содержание Т- и В-лимфоцитов, в результате чего развивается недостаточность Т-хелперов I порядка, что характеризуется снижением выработки интерферонов (ИФН) α и γ [9]. К системным иммунным реакциям при бронхолегочной патологии следует отнести также супрессию Т-зависимых иммунных реакций по количественным и качественным критериям. У стероидозависимых пациентов данные изменения достигают предельных величин [10, 11].

Осложнения при ОРВИ могут возникнуть на любом сроке заболевания и бывают обусловлены как непосредственным воздействием инфекции, так и присоединением бактериальной микрофлоры

Поэтому очень важны меры профилактики ОРВИ. Однако специфическая профилактика ОРВИ до настоящего времени остается недостаточно эффективной. В эпидемическом очаге специалисты рекомендуют профилактически использовать ИФН (например, ИФН-α2), индукторы эндогенных ИФН-α/β и -γ (например,

Анаферон), строго соблюдать санитарно-гигиенический режим (проветривание, ультрафиолетовое облучение, влажная уборка помещения слабым раствором хлорамина, кипячение посуды и т. д.) [3].

В ряде стран, в т. ч. и в России, используют ежегодную сезонную профилактику инактивированной вакциной против гриппа, которую вводят до начала эпидемии (в начале октября) или во время эпидемии, если пациент еще не заразился.

ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ РЕЛИЗ-АКТИВНЫХ АНТИТЕЛ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ОРВИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

К группе современных препаратов на основе релиз-активных антител (РА АТ), активирующих неспецифические факторы противовирусной защиты, относятся Анаферон, Анаферон детский и Эргоферон («Материя Медика Холдинг», Россия).

Анаферон (РА АТ к ИФН-γ) обладает разносторонним воздействием на иммунную систему, оказывая влияние на все механизмы противоинфекционной защиты, воздействуя на систему эндогенных ИФН и их рецепторов. Анаферон оказывает противовирусное действие в отношении широкого спектра возбудителей вирусных инфекций за счет влияния на продукцию и рецепцию интерферонов. Повышая выработку ИФН-α/β и ИФН-γ, препарат проявляет противовирусную активность, а за счет воздействия на связывание ИФН-γ с его рецептором усиливает иммунный ответ [12–14]. Прием Анаферона способствует повышению функциональной активности макрофагов и NK-клеток (естественных киллеров), которые уничтожают зараженные клетки.

Результаты многочисленных клинических исследований, проведенных на базах ведущих медицинских учреждений страны, доказали эффективность и безопасность Анаферона в лечении ОРВИ и гриппа у пациентов с обострением БА и ХОБЛ [15–17]. Отмечены профилактические свойства препарата: у пациентов с хронической сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологией применение Анаферона сокращает заболеваемость ОРВИ и гриппом, снижает продолжительность и выраженность симптомов, уменьшает количество бактериальных осложнений. Особенно важно, что профилактический прием Анаферона предупреждает развитие обострения хронической патологии на фоне простудных заболеваний у пациентов из групп риска, а также улучшает показатели иммунитета [18–21].

Анаферон детский (РА АТ к ИФН-γ) также хорошо зарекомендовал себя для профилактики и лечения вирусных инфекций у детей из групп риска, включая БА, по развитию ОРВИ и их осложнений. К данным группам можно отнести детей с наличием вторичных иммунодефицитных состояний, а также с сопутствующей патологией, ограничивающей возможность применения фармакотерапевтических способов профилактики ОРВИ [22, 23].

Таким образом, наряду с клинической эффективностью, препараты Анаферон и Анаферон детский облада-

ют рядом дополнительных положительных свойств, к которым относятся: высокая безопасность, способность оказывать модулирующее влияние на систему ИФН и иммунную систему, восстанавливать баланс Th1- и Th2-типов иммунного ответа. Это открывает большие перспективы для применения данных препаратов в клинической практике, особенно у пациентов с сопутствующей патологией.

Препарат Эргоферон (РА АТ к ИФН- γ , CD4-рецептору и гистамину), благодаря своему составу, является уникальным противовирусным препаратом с противовоспалительной и антигистаминной активностью [24]. Данные, полученные в ходе экспериментальных работ [26, 27], подтверждены в многочисленных клинических исследованиях: РА АТ к важнейшим факторам иммунитета – ИФН- γ , CD4 и медиатору воспаления – гистамину обладают единым механизмом действия – регулируют функциональную активность и связывание эндогенных молекул (ИФН- γ , CD4 и гистамина) с рецепторами, а также функциональную активность клеток-продуцентов этих молекул. Первый компонент Эргоферона – РА АТ к ИФН- γ – входит в состав известных препаратов – Анаферон и Анаферон детский.

Проведенные наблюдения по изучению лечебной эффективности РА АТ к ИФН- γ в условиях контролируемых клинических исследований показали, что его назначение по лечебной схеме способствует более быстрой ликвидации основных клинических симптомов гриппа А (сезонного гриппа, «свиного» гриппа А/Н1N1) и гриппа В, ОРВИ, вызванных вирусами парагриппа, адено-, коронавирусами, респираторно-синцитиальным и другими вирусами. Кроме того, в ходе клинических исследований отмечено положительное влияние РА АТ к ИФН- γ на местный иммунитет, что выражалось в увеличении содержания IgA в носовых смывах пациентов с ОРВИ.

Второй компонент Эргоферона – РА АТ к CD4-рецепторам, которые, как показано в эксперименте, регулируют функциональную активность CD4-рецептора, что, в свою очередь, приводит к повышению функциональной активности CD4-лимфоцитов, нормализации соотношения CD4/CD8, а также субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20). Это способствует формированию адекватного противовирусного иммунного ответа.

Третий компонент Эргоферона – РА АТ к гистамину – ответственен за реализацию антигистаминного (противоаллергического) и противовоспалительного эффектов. Именно эти свойства уменьшают проницаемость сосудов, сокращают длительность и ослабляют выраженность воспалительных изменений слизистых оболочек респираторного тракта [29]. Антигистаминные свойства Эргоферона способствуют снижению тонуса гладкой мускулатуры бронхов, уменьшают проницаемость микрососудов и отек слизистой оболочки носа, выраженность и длительность ринореи. Обозначенные свойства Эргоферона особенно важны для пациентов, страдающих БА и другими аллергическими заболеваниями в анамнезе.

Таким образом, трехкомпонентный состав Эргоферона позволяет воздействовать на различные механизмы инфекционно-воспалительного процесса и формировать адекватный противовирусный ответ широкого спектра.

К нарушению контроля БА и прогрессированию ХОБЛ приводят повторные обострения данных заболеваний, основной причиной которых являются ОРВИ. Респираторные вирусы способны вызывать обструкцию дыхательных путей и усугублять имеющиеся у больных БА и ХОБЛ нарушения бронхиальной проходимости. Кроме того, при ОРВИ нарушается взаимоотношение колонизирующих микроорганизмов с местными и системными факторами защиты [29]. В итоге иммунный ответ на персистирующую инфекцию не в состоянии эффективно элиминировать инфекционные агенты, а лишь в определенной мере ограничивает безудержный рост бактериальной флоры. Эффективность и безопасность Эргоферона в лечении ОРВИ у пациентов с БА и ХОБЛ были изучены в ноябре 2011 – марте 2012 гг. на базе аллергологического отделения ГКБ 57 Москвы [29]. В данное исследование были включены 66 госпитализированных больных, страдающих хроническими обструктивными заболеваниями легких, в возрасте от 19 до 75 лет с симптомами ОРВИ (лихорадкой, интоксикационным и катаральным синдромами). На фоне лечения Эргофероном наблюдалось купирование основных катаральных и общеинтоксикационных проявлений ОРВИ уже на 1-е и 2-е сутки от дебюта заболевания. В 78% случаев не требовалось назначения антибактериальных препаратов. При анализе результатов исследования были сделаны выводы о высокой клинической эффективности и хорошей переносимости Эргоферона при терапии ОРВИ у пациентов с сопутствующей хронической респираторной патологией (ХОБЛ, БА). Важно отметить, что прием Эргоферона у пациентов с БА и ХОБЛ не сопровождался развитием побочных аллергических реакций, что позволяет рекомендовать Эргоферон как препарат выбора в комплексной терапии ОРВИ у данной категории пациентов.

ВЫВОДЫ

В соответствии с современными стандартами лечения респираторных вирусных инфекций, больному, страдающему хронической патологией органов дыхания, с первых часов заболевания должна назначаться этиотропная терапия противовирусными препаратами. Кроме того, у данной категории пациентов, с учетом тяжести фоновой патологии, уже на ранних этапах необходимо начинать противовоспалительное и противоаллергическое лечение. Проведенный обзор иммунологических реакций организма на внедрение вирусов наглядно продемонстрировал целесообразность назначения больным с ХОБЛ и БА противовирусных препаратов Эргоферон, Анаферон и Анаферон детский с широким спектром активности и воздействием на различные механизмы инфекционно-воспалительного процесса.



ЛИТЕРАТУРА

1. Заболеваемость населения Российской Федерации. *Здоровье населения и среда обитания*, 2007, 1(166): 50-51.
2. Распространение гриппа и ОРВИ в мире и РФ в эпидсезоне 2007–2008 гг. *Вакцинация*, 2008, 5: 3-5.
3. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 18 ноября 2013 г. №63 г. Москва «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2.3117-13 «Профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций» - URL: <https://rg.ru/2014/04/18/gripp-dok.html> - доступ свободный, дата обращения - 04.04.2017 г.
4. Беляков В.Д., Семенов Г.А., Шрага М.К. Введение в эпидемиологию инфекционных и неинфекционных заболеваний человека. М.: Медицина, 2001. 262 с.
5. Острые респираторные вирусные инфекции в амбулаторной практике врача-педиатра. Пособие для врачей под ред. Н.А. Коровиной. М., 2004. 48 с.
6. Garau J. Why do we need to eradicate pathogens in respiratory tract infections? *Int J Infect Dis*, 2003, 7(1): 5-12.
7. Белевский А.С. Возможности оптимизации терапии острых бронхитов на фоне ОРВИ. *Лечащий врач*, 2001, 8: 58.
8. Богомолов Б.П., Девяткин А.В. Микроциркуляторные и гемостазиологические нарушения у больных гриппом и респираторными инфекциями, отягощенных сопутствующими заболеваниями. *Клин. мед.*, 2000, 78(8): 52-56.
9. Клеточная биология легких в норме и при патологии. Руководство для врачей. Под ред. В.В. Ерохина, Л.К. Романовой. М.: Медицина, 2000.
10. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. Клиническая иммунология. М., 2006: 174-180.
11. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания. Под общей редакцией А.Г. Чучалина. М.: Литтерра, 2004: 104-10.
12. Тарасов С.А. и др. Анаферон – эффективное средство для лечения и профилактики широкого спектра инфекционных заболеваний. *Вестник Международной академии наук (Русская секция)*, 2010, 1: 23-27.
13. Эпштейн О.И. и др. Противовирусная активность сверхмалых доз антител к гамма-интерферону. *Вестн. Междунар. Академии наук (Русская секция)*, 2008, 2: 20-23.
14. Эпштейн О.И., Штарк М.Б., Дыгай А.М. и др. Фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций. М.: Изд. РАМН, 2005.
15. Веревищев В.К. Профилактика и лечение вирусных инфекций у пациентов с отягощенным анамнезом. *Поликлиника*, 2008, 6: 81-83.
16. Куделя Л.М., Можина Л.Н., Королева О.В., Соколова Н.Б., Тихомирова Е.Г., Манжильева Т.В. Комплексная терапия обострений хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы. *Сибирский консилиум*, 2007, 1: 47-48.
17. Куделя Л.М., Сидорова Л.Д., Мельникова Е.М., Можина Л.Н., Попова Н.В. Опыт применения индукторов интерферона в комплексной терапии больных бронхиальной астмой в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Сибирский консилиум*, 2008, 1: 16-21.
18. Самсыгина Г.А. Анаферон детский: результаты 5-летнего опыта применения для профилактики и терапии вирусных инфекций у детей. *Педиатрия*, 2008, 87(6): 121-129.
19. Казюкова Т.В., Самсыгина Г.А. и др. Клиническая активность профилактического действия Анаферона у детей раннего возраста из различного социального окружения. *Педиатрия*, 2004, 6: 42-47.
20. Савченко А.Ю., Чугаев Ю.П. Влияние анаферона детского на внутрибольничную заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями у детей раннего возраста, больных туберкулезом. *Педиатрия*, 2008, 1: 129-132.
21. Гаращенко Т.И., Ильенко Л.И., Гаращенко М.В. Оценка эффективности Анаферона детского в неспецифической профилактике ОРВИ у школьников младших классов. *Лечащий врач*, 2006, 2: 87-88.
22. Самсыгина Г.А. Анаферон детский: Результаты 5-летнего опыта применения для профилактики и терапии вирусных инфекций у детей. *Педиатрия*, 2008, 87(6): 121-129.
23. Кондюрина Е.Г., Елкина Т.Н., Зеленская В.В., Тиминская Н.Г., Штейнберг М.В. Оценка эффективности анаферона детского в профилактике и лечении рецидивирующих острых респираторных инфекций у детей с бронхиальной астмой. *Сетевое научное издание «Медицина и образование в Сибири»*, 2013, 4: 1-10.
24. Сидорова Л.Д., Бабанов С.А. Клиническая фармакология современного противовирусного препарата Эргоферон и его место в лечении ОРВИ и гриппа. *Справочник поликлинического врача*, 2013, 13: 38-41.
25. Эпштейн О.И. Релиз-активность – от феномена до создания новых лекарственных средств. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, 2012, 157(7): 62-67.
26. Tarasov S, Dugina Y, Sergeeva S, Epstein O. Oral antibody to interferon gamma in ultra low doses: clinical efficacy and interferon stimulation in patients with upper respiratory viral infections. *Fundament Clin Pharmacol*, 2008, 22(2): 37-37.
27. Шиловский И.П., Корнилова Г.В., Хаитов М.Р. Новые возможности в терапии респираторно-синцитиальной вирусной инфекции: данные доклинического исследования препарата «Эргоферон». *Иммунология*, 2012, 33(3): 144-148.
28. Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2011, 60(1).
29. Княжеская Н.П., Баранова И.А., Фабрика М.П., Белевский А.С. Новые возможности лечения и профилактики ОРВИ у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*, 2012, 3: 16-20.

Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента Российской Федерации,
при поддержке и участии Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Департамента здравоохранения г. Москвы, федеральных министерств,
агентств и медицинских служб силовых ведомств



15-16
мая 2017

III Межведомственная научно-практическая конференция

«Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение и профилактика»

Место проведения:
Здание Мэрии г. Москвы, ул. Новый Арбат, 36

Дополнительная информация и Online регистрация на сайте: www.expodata.info



Оргкомитет конференции: ООО «Экспо пресс»,
129515, Москва, ул. Академика Королева, 13, оф. 806
Тел.: +7 (495) 617-36-43/44; Факс: +7 (495) 617-36-79
Моб.: +7 (962) 935-70-50; E-mail: lvov.m.g@inbox.ru



Н.Г. БЕРДНИКОВА^{1,2}, к.м.н., Д.В. ЦЫГАНКО¹, М.В. ЖУРАВЛЕВА², д.м.н., А.А. БУРОВА¹, к.м.н., О.Ю. КЛИМОВА²¹ Городская клиническая больница им. И.В. Давыдовского, Москва² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Растущая резистентность микроорганизмов в связи с широким использованием антимикробной терапии (АМТ) представляет огромную проблему. Всего лишь 10–15 лет тому назад казалось, что медицина способна справиться практически с любой тяжелой инфекцией, потому что в арсенале медиков было достаточно большое количество антибиотиков. Однако на сегодняшний день сложившаяся ситуация с антибиотикорезистентностью приводит в замешательство клиницистов, так как ставит под сомнение эффективность и дальнейшую жизнеспособность большинства антибиотиков. Это означает, что в ближайшие 10–12 лет мы не получим принципиально новых антибиотиков и должны постараться сохранить те, которые есть на сегодняшний день [1, 2].

Ключевые слова: заболевания органов дыхания, антибактериальная терапия, антибиотикорезистентность, амоксициллин, амоксициллин-клавуланат.

N.G. BERDNIKOVA^{1,2}, PhD in MEDICINE, D.V. TSYGANKO¹, M.V. ZHURAVLEVA², MD, A.A. BUROVA¹, PhD in Medicine, O.Y. KLIMOVA²¹ City Clinical Hospital named after I.V. Davydovsky, Moscow² First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

WAYS OF OPTIMIZING ANTIMICROBIAL THERAPY FOR THE TREATMENT OF RESPIRATORY DISEASES

The growing resistance of microorganisms caused by a wide use of antimicrobial therapy (AMT) is a huge problem. Only 10–15 years ago, it seemed that medical science was able to cope with almost any severe infection, because physician's arsenal was equipped with a large number of antibiotics. However, clinicians are confused by the current situation with antibiotic resistance, since the effectiveness and feasibility of most antibiotics face doubtful future. This means that in the next 10–12 years we will not come up with fundamentally new antibiotics and should try to keep the ones that we have today [1, 2].

Keywords: respiratory diseases, antibacterial therapy, antibiotic resistance, amoxicillin, amoxicillin-clavulanate.

Глава ВОЗ Маргарет Чен на конференции в 2015 г. выступила с заявлением: «Рост устойчивости к антибиотикам является глобальным кризисом здравоохранения, и правительства признают сегодня, что это одна из крупнейших проблем для общественного здравоохранения». Для решения этой глобальной проблемы Всемирная ассамблея здравоохранения одобрила план глобальных действий по противодействию устойчивости к противомикробным препаратам [3].

В настоящее время уже активно предпринимаются и внедряются в клиническую практику всех стран мира следующие шаги:

- Рационализировать АМТ.
- Повышать уровень образования врачей в области АМТ.
- Запретить продажу АМП без рецепта в аптеках.
- Актуализировать проблему в СМИ.
- Строгий контроль за соблюдением правил асептики и антисептики в стационарах.
- Модернизация бактериологических лабораторий.

Основными причинами приобретенной антибиотикорезистентности является необоснованное использование антимикробных препаратов, ошибки в выборе антибиотика, нарушение режима дозирования и длительность АМТ, которые приводят к селекции резистентных штаммов [4–10].

Антибиотикорезистентность вышла за рамки только медицинской проблемы и приобрела социально-эконо-

мическое значение, т. к. приводит к увеличению расходов на медицинскую помощь в результате длительного пребывания и более интенсивного лечения.

Ключевым способом сдерживания антибиотикорезистентности является обучение не только медицинского общества, но и населения основным принципам правильного использования антимикробных препаратов, особенно в странах с безрецептурной продажей антибиотиков. Поэтому в последнее время все чаще появляются исследования, целью которых является определение обоснованности АМТ и влияние образовательных программ на частоту назначений этих препаратов. К сожалению, пока пропаганда более рационального антибактериального подхода приносит достаточно скромные результаты. Так, в опубликованном в 2013 г. опросе 1 767 взрослых пациентов в Англии с острыми инфекциями дыхательных путей (ОИДП) выяснилось, что 24% считают, что антибиотики эффективно помогают при кашле и простуде, 38% считают, что антибиотики могут убить вирусы, 32% респондентов ожидают, что их врач общей практики пропишет антибиотики при симптомах гриппа, 17% – при боли в горле, 13% – от кашля, 6% – от простуды и 4% – от насморка [11].

Усилия по сокращению назначения антибиотиков продолжают в течение десятилетий и включают широкий спектр стратегий и кампаний, ориентированных на пациентов, родителей, врачей общей практики и всего

населения. Инфекции дыхательных путей являются наиболее частой причиной назначения АМТ, особенно в педиатрической практике: до 75% всех болезней у детей приходится на долю инфекций. Клиницисты часто назначают маленьким пациентам антибиотики, несмотря на то, что большинство из них имеет неопределенное значение в терапии ОИДП, руководствуясь принципами возможной профилактики присоединения вторичной инфекции или под давлением родителей [12]. Так, в России исследователями было показано, что к 3-му году жизни более 60% детей получают до 5 курсов АМТ, а к 14 годам почти у 40% детей было 16 эпизодов приема антибиотиков [13, 14]. Интересные результаты были получены при оценке влияния образовательных программ на частоту назначения антибиотиков для заболеваний верхних дыхательных путей у детей от 3 мес. до 18 лет. Было проанализировано 4 580 назначений АБ-терапии до проведения образовательной программы по рациональному применению АБ-терапии и 4 364 – в период после вмешательства. В целом использование антибиотиков для острого среднего отита уменьшилось с 93 до 87,4% ($p < 0,05$), а для инфекции верхних дыхательных путей – с 13,8 до 11,5% ($p < 0,05$). Не было никаких существенных изменений в лечении синусита [15]. Внедрение образовательной программы в Великобритании в течение 6 лет позволило сократить выписку антибиотиков на 24%: от 572 назначений антибиотиков на 1 000 детей в год в 1996 г. до 435 рецептов на 1 000 детей в год в 2000 г [16]. Авторы делают вывод, что целенаправленные образовательные программы могут улучшить практику назначения АМТ для респираторных инфекций у детей и взрослых.

Многочисленные мероприятия с целью рационального использования АМТ проводятся в основном в Европе и США. Так, в рамках национального Европейского проекта CHAMP (**C**hanging behaviour of **H**ealthcare professionals **A**nd the general public towards a **M**ore **P**rudent use of antimicrobial agents – Изменение поведения работников здравоохранения и общественности в направлении более экономного использования антимикробных веществ) изложены программы, стратегии, исследовательские проекты, обзоры по эффективности внедрения методик, целевые мероприятия для уменьшения использования антибактериальных препаратов [17]. Проблема нерационального использования АБ-препаратов актуальна и для России. Имеются данные о том, что более чем в 40% случаев спектр активности назначаемых препаратов является избыточно широким, а в 33% случаев проводится без показаний [18]. Так, ошибки в антибактериальной терапии инфекций нижних дыхательных путей имеют наибольший удельный вес в структуре всех лечебных ошибок, совершаемых в пульмонологической практике [19]. Таким образом, введение образовательных программ для врачей поликлинического звена в стационарах, исследование локальных особенностей микробиологического пейзажа и мониторинг локальной резистентности являются важными факторами профилактики селекции полирезистентных патогенов.

ПОИСК ПУТЕЙ РЕШЕНИЯ ГЛОБАЛЬНОЙ ПРОБЛЕМЫ НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ

Основой адекватного этиопатогенетического лечения бактериальных инфекций, вне зависимости от тяжести и локализации воспалительного процесса, является рациональная антибиотикотерапия. Выбор антимикробной терапии основывается на выявлении возбудителя и определения его чувствительности к антибиотику, однако в реальных условиях, особенно в амбулаторной практике, верифицировать инфекционный этиологический агент не представляется возможным.

Выбирая стартовую антибактериальную терапию, мы обращаемся к международным и национальным рекомендациям, в основе которых лежат эпидемиологический анализ и рандомизированные клинические исследования (РКИ). Однако такие рекомендации отстают от реальной эпидемиологической ситуации. Также соблюдение важного условия РКИ – однородности исследуемых групп – ограничивает включение пациентов с сопутствующей патологией (декомпенсация сахарного диабета, рак, ХСН, ХБП, цирроз, прием ГКС, цитостатиков и т. д.), что может повлиять на эффективность терапии. Еще одной важной составляющей, которая оказывает действие на выбор антибиотика, являются региональные или локальные особенности резистентности инфекционных агентов. Все вышеизложенные факты способствуют тому, что сегодня мы стали чаще использовать комбинации антибиотиков, вынуждены проводить смены АМТ, увеличили дозу и длительность приема в рамках рекомендаций.

В 2012 г. вышли первые российские рекомендации по Стратегии Контроля Антимикробной Терапии (СКАТ) в стационарах России. Они созданы с целью оптимизации антимикробной терапии и улучшения качества лечения пациентов с инфекциями. Особая роль при выборе АМТ отведена стратификации пациента по риску наличия резистентных возбудителей. Ниже представлены основные типы пациентов с описанием факторов риска, способствующих наличию резистентных возбудителей (табл.) [20].

Инфекции, вызванные резистентными штаммами, чаще требуют госпитализации, увеличивают продолжительность пребывания в стационаре, ухудшают прогноз для пациента, чем те же инфекции, но вызванные чувствительными штаммами микроорганизмов, результатом чего является более высокий показатель летальности. К наиболее проблемным нозокомиальным микроорганизмам в плане формирования устойчивости относят *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter species* – группа возбудителей ESKAPE. Именно эти возбудители являются основной причиной большинства внутрибольничных инфекций, перекрестного инфицирования больных и распространения антибиотикорезистентности в стационаре. В связи с этим контроль распространения данных микроорганизмов должен являться приоритетной задачей во всех лечебных учреждениях [21–24]. Еще одной проблемой является увеличе-

ние количества штаммов, продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра (БЛРС), представляющих большую угрозу целой группе пенициллинов, цефалоспоринов, азтреонаму и в некоторых случаях карбапенемам.

Анализ данных литературы и результаты собственных исследований по установлению роли БЛРС-продуцентов в достижении клинического эффекта при инфекциях, обусловленных микроорганизмами-продуцентами БЛРС, позволяют сделать вывод о необходимости стратификации пациентов, согласно рекомендациям СКАТ, для эффективного использования АМТ (рис.) [20, 25].

Цели и задачи проекта «Стратегия контроля антибактериальной терапии (СКАТ)» – изучить распространенность возбудителей инфекций в отделениях многопрофильного стационара и выявить резистентность к антимикробным препаратам. Стратификация пациентов по группам риска в зависимости от возраста, сопутствующих заболеваний, предшествующей АБ-терапии, контакта с лечебными учреждениями вместе с определением эпидемиологической ситуации для каждого отделения позволит создать локальные протоколы стартовой эмпирической антимикробной терапии.

СТАРТОВАЯ АМТ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ [26]

Рассматривая тактику АМТ при инфекциях дыхательных путей, в первую очередь необходимо определить этиологию заболевания. Исследования последних десятилетий, в том числе и в России, подтверждают ведущую роль *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* в этиологии инфекций респираторного тракта у пациентов, неотягощенных хронической легочной патологией и/или тяжелой сопутствующей, реже встречаются при этом *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, β -гемолитический стрептококк, *Enterobacteriaceae*, *Ps. aeruginosa*.

Рисунок. Динамика высеваемости БЛРС-продуцентов в пульмонологическом отделении многопрофильного стационара г. Москвы



S. pneumoniae чаще других является причиной инфекционного процесса в респираторном тракте, и именно с ним связано тяжелое течение заболевания (прежде всего пневмонии), а в части случаев он может быть причиной летальных исходов. Пневмококк является основной причиной неинвазивной инфекции – средний отит, синусит, внебольничная пневмония, обострение ХОБЛ, но может вызывать и менингит, и бактериэмию (инвазивная пневмококковая инфекция). Основу терапии пневмококковых инфекций составляют β -лактамы антибиотики, при этом одним из факторов, определяющих выбор АМТ, является распространенность устойчивых к пенициллину штаммов *S. pneumoniae*. Однако необходимо учитывать, что нечувствительные штаммы различаются по степени резистентности к тому или иному антимикробному препарату, которая измеряется по значению минимальной подавляющей концентрации (МПК). Так, принадлежность штамма к умеренно резистентным свидетельствует, что антибиотик будет эффективен при его использовании в высоких концентрациях, а при выявлении резистентного штамма увеличение дозы антибиотика не будет иметь никакого значения. Пенициллин-резистентные пневмококки встречаются во всех странах мира, однако их частота доста-

Таблица. Стратификация госпитализированных пациентов по риску наличия резистентных возбудителей и инвазивного кандидоза с целью определения тактики эмпирической АМТ [9]

Тип 1	Тип 2	Тип 3	Тип 4
1. Не было обращений за медицинской помощью в течение последних 6 мес. 2. Не было АБТ в течение последних 90 дней. 3. Пациенты без сопутствующей патологии	1. Обращение за медицинской помощью (госпитализация в предыдущие 6 мес., стационар на дому, гемодиализ и т. д.). 2. Предшествующая АБТ (в последние 90 дней). 3. Множественная сопутствующая патология	1. Длительная госпитализация или инфекция, последующая за инвазивными процедурами. 2. Предшествующая АБТ. 3. Тяжелое течение основного заболевания или наличие коморбидности	Пациенты 3-го типа с лихорадкой длительностью более 4–6 дней, резистентной с адекватной АБТ и наличием следующих факторов: 1) колонизации <i>Candida</i> spp > 2 локусов; 2) риска двух и более факторов инвазивного кандидоза: • в/в катетер, • хирургическое вмешательство, • выраженный мукозит, • полное парентеральное питание, • прием ГКС или иммуносупрессантов
Нет факторов риска	БЛРС-продуценты	БЛРС-продуценты <i>A. baumannii</i> , <i>Ps. aeruginosa</i> , MRSA	Те же бактерии, как при типе 3, + <i>Candida</i> spp.

Примечание. Адаптировано из Carmeli Y. Predictive factors for multidrug-resistant organisms. In: Role of Ertapenem in the Era of Antimicrobial Resistance [newsletter]. Available at: http://www.invanz.co.il/secure/downloads/IVZ_Carmeli_NL_2006_W-226364-NL.pdf. Accessed 7 April 2008 Dimopoulos G, Falagas ME. Eur Infect Dis, 2007; 49-51; Ben-Ami R, et al. Clin Infect Dis, 2006, 42(7): 925-934; Pop-Vicas AE, D'Agata EMC. Clin Infect Dis, 2005, 40(12): 1792-1798; Shah PM. Clin Microbiol Infect, 2008, 14(suppl 1): 175-180.

точно широко варьирует – от 30 до 70% [27]. Данные эпидемиологических исследований в России свидетельствуют о выделении в период 2004–2009 гг. 8,1–11,2% микробиологически устойчивых изолятов пневмококка. В то же время клинически значимая устойчивость (МПК ≥ 2 мкг/мл) определяется только у 1,2% штаммов и успешно преодолевается путем увеличения дозы амоксициллина [28]. Несмотря на то что *in vitro* между пенициллином и амоксициллином наблюдается практически полная перекрестная резистентность, благодаря особенностям фармакокинетики амоксициллин проявляет клиническую и бактериологическую эффективность в отношении умеренно устойчивых и части устойчивых пневмококков. Учет особенностей фармакокинетики амоксициллина позволил скорректировать критерии чувствительности пневмококков к этому антибиотику. Данные, полученные для амоксициллина, могут быть полностью перенесены на амоксициллин/клавуланат [29].

Резистентность пневмококка к макролидам, в частности эритромицину, также встречается мозаично во всем мире и колеблется от 10 до 50%. Установлено, что в городах России к 2007 г. частота нечувствительных к эритромицину изолятов пневмококка не превышала 12%, однако, по пилотным данным Пегас IV, резистентность превысила 20%-ный порог. Устойчивость пневмококков к респираторным фторхинолонам (левофлоксацину и моксифлоксацину) в настоящее время не является реальной проблемой для РФ. Частота устойчивости пневмококков к ко-тримоксазолу и тетрациклину превышает 20%, что свидетельствует о нецелесообразности указанных препаратов для эмпирической терапии пневмококковых инфекций [29].

H. influenzae является частой причиной острого синусита у детей и взрослых, пневмонии, а также является ведущим этиологическим фактором при ХОБЛ. Ключевой проблемой АБТ-резистентности *H. influenzae* является продукция β -лактамаз. Микроорганизм малочувствителен к пенициллину, из β -лактамов наибольшей активностью характеризуются аминопенициллины, в том числе защищенные аминопенициллины, цефалоспорины II–III поколений. В последние годы частота продукции *H. influenzae* β -лактамаз в Москве составляла до 10%, однако у определенных категорий пациентов (например, при тяжелом обострении ХОБЛ) она превышает 20%, что ограничивает возможности незащищенных аминопенициллинов. Ципрофлоксацин, офлоксацин и моксифлоксацин обладают сходной активностью в отношении *H. influenzae*, устойчивости к этим препаратам в РФ

не зарегистрировано. Фармакодинамические характеристики макролидов и особенности чувствительности *H. influenzae* к этим антибиотикам дают возможность считать гемофильную палочку устойчивой к макролидным антибиотикам.

M. catarrhalis является этиологически значимым возбудителем при ларингите у взрослых, обострении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), пневмонии у пожилых людей, а также респираторных инфекциях в больницах [28]. Микроорганизм является редким и маловирулентным респираторным патогеном и характеризуется высокой природной чувствительностью к большинству антибактериальных препаратов. К особенностям *M. catarrhalis* относится наблюдаемая повсеместно высокая частота продукции β -лактамаз: так, в России этот показатель составляет 90–98%. Частота устойчивости к антибактериальным препаратам других групп (фторхинолонам, макролидам, тетрациклинам, ко-тримоксазолу) отсутствует или минимальна [29].

S. pyogenes. Микроорганизм высокочувствителен ко многим антибактериальным препаратам, при этом устойчивости к β -лактамам, являющимся средствами выбора при лечении стрептококковых инфекций, в мире до сих пор не зарегистрировано, несмотря на почти 70-летний период применения пенициллина, что является уникальным фактом среди возбудителей болезней человека. Определенной проблемой является устойчивость к макролидным антибиотикам, рассматривающимся как средства, альтернативные β -лактамам, однако в России частота устойчивости к макролидам колеблется в пределах 5–10% [30].

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 мг и 500 мг амоксициллина, капсулах с содержанием действующего вещества 250 мг, а также в виде порошка для приготовления суспензии в форме однодозовых пакетиков типа «саше» в дозе 125 мг, 250 мг и 500 мг. Применяется внутрь. Режим дозирования устанавливается индивидуально.



ОБСУЖДЕНИЕ

Распространение в популяции антибиотикорезистентных штаммов требует реализации неотложных мероприятий по сдерживанию распространения резистентности и приводит к необходимости корректировать существующие рекомендации по лечению этих инфекций в плане выбора антибиотика и его дозирования. Выбор эмпирического режима антибактериальной терапии основывается на следующих факторах: локализации инфекции, определяющей наиболее вероятных возбудителей, и наличии у пациента факторов риска инфицирования антибиотикорезистентными возбудителями. Согласно стратификации SKAT при острых неосложненных инфекциях у пациента без коморбидности и риска наличия резистентной флоры целесообразно и экономически оправданно назначение антибиотика, способного подавить наиболее актуальных возбудителей следующих заболеваний:

- пневмонии: амоксициллин или макролид (комбинация этих антибиотиков на первом этапе лечения нецелесообразна),
- острого риносинусита и острого среднего отита: амоксициллин или амоксициллин/клавуланат,
- острого тонзиллита: амоксициллин или феноксиметилпенициллин или макролид,
- ХОБЛ: амоксициллин или амоксициллин/клавуланат или цефиксим.

У ряда пациентов с внебольничными инфекциями имеется более высокий риск развития инфицирования антибиотикорезистентными штаммами. Обычно у таких пациентов можно проследить недавний контакт с медицинскими учреждениями или прием антибиотиков (табл.). С целью преодоления устойчивости штаммов пневмококка рекомендовано у пациентов с факторами риска резистентности увеличить суточную дозу амоксициллина до 3 г (по 1 г каждые 8 ч), амоксициллина/клавуланата до 3–4 г (по амоксициллину); целесообразно не назначать макролидные антибиотики, по крайней мере 14- и 15-членные; возможно назначение парентеральных цефалоспоринов III поколения – цефтриаксона в дозе 2 г/сут. К антибактериальным препаратам, к которым практически не отмечается устойчивости среди респираторных патогенов, относятся антипневмококковые фторхинолоны – моксифлоксацин (400 мг/сут), левофлоксацин (750–1000 мг/сут), в связи с чем данные препараты являются средствами второго выбора. Однако, учитывая широкий спектр, они предпочтительны у пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями или с тяжелой сопутствующей патологией.

Как видно из предыдущего обсуждения, амоксициллин или амоксициллин/клавуланат являются стартовой антибактериальной терапией при неосложненном течении бактериальных инфекций респираторного тракта, при этом отмечается, что макролиды потеряли свои ведущие позиции. Отвечая на вопрос, что же следует предпочесть: амоксициллин или амоксициллин/клавуланат, – обратимся к международным и национальным рекомендациям. Так, в Руководстве IDSA по лечению острого и бактериального риносинусита у детей и взрослых [31] предпочтение

в стартовой терапии отдается амоксициллину/клавуланату в стандартной дозе как у детей, так и у взрослых. При этом сделано важное примечание, что этот режим не подходит для пенициллин-резистентных штаммов, у которых механизм действия связан с мутацией пенициллин-связывающего белка 3-го типа, что не может быть преодолено добавлением ингибитора β-лактамаз. Такие рекомендации не вызывают удивления, т. к. уровень устойчивости гемофильной палочки и пневмококка в США и Европе достаточно высокий и ориентировочно составляет от 25 до 40 и 30–60% соответственно. К тому же ведущая этиологическая роль в этой патологии отдается именно *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, что связано с активным внедрением пневмококковой вакцинации. Также имеется рекомендация использования высоких доз амоксициллина/клавуланата 2 г 2 р/сут или 90 мг/кг/сут 2 р/сут для регионов с распространенностью инвазивных пенициллин-резистентных штаммов пневмококка более 10% и у пациентов крайних возрастных групп и с факторами риска. С большой долей вероятности невозможно экстраполировать эти рекомендации на пациентов с бактериальным риносинуситом, проживающих на территории РФ, что связано с низкой резистентностью основных патогенов к β-лактамам и более скромными объемами проведения пневмококковой вакцинации [32]. Рекомендовано придерживаться увеличенной дозы по амоксициллину. Также следует отметить, что присоединение клавуланата повышает вероятность развития диареи, особенно если не используются диспергируемые формы этого препарата.

При остром среднем отите структура бактериальных возбудителей и этиология их резистентности не отличаются от риносинусита, в связи с чем стартовой терапией при легком и среднетяжелом течении может служить амоксициллин, а в случае наличия факторов риска и/или обострения хронического течения – амоксициллин/клавуланат [14].

Несмотря на прогрессирующую резистентность основных патогенов инфекций дыхательного тракта, рекомендации IDSA-2007 [33] по лечению пневмоний у взрослых на амбулаторном этапе свидетельствуют, что стартовой терапией внебольничной пневмонии у пациентов без сопутствующих заболеваний и без факторов риска резистентности являются макролиды (азитромицин, кларитромицин или эритромицин) (доказательства высокого уровня, I). При наличии сопутствующих заболеваний и использовании АМТ в течение предыдущих 3 месяцев рекомендуются респираторные фторхинолоны (моксифлоксацин, гемифлоксацин или левофлоксацин 750 мг) (доказательства высокого уровня, I) или β-лактамы + макролид (доказательства высокого уровня, I), а также высокая доза амоксициллина (1 г 3 р/сут) или амоксициллина/клавуланата (2 г 2 р/сут); как альтернатива макролидам – цефтриаксон, цефуроксим (500 мг 2 р/сут); доксициклин (доказательства среднего уровня, II). Для стационарной терапии внебольничной пневмонии рекомендуются респираторные фторхинолоны или β-лактамы: цефотаксим, цефтриаксон, ампициллин, в некоторых случаях эртапенем – в комбинации с макролидом или доксициклином в качестве альтернативы макролидам. Растущий уровень

резистентности предполагает, что эмпирическая терапия с использованием только макролидов не может рекомендоваться. В случае риска *P. aeruginosae* используются антипневмококковые, антисинегнойные β-лактамы (пиперациллин + тазобактам, цефепим, имипенем или меропенем), либо цiproфлоксацин или левофлоксацин (750 мг дозы), либо β-лактамы плюс аминогликозиды в комбинации с азитромицином, либо β-лактамы + аминогликозиды и респираторные фторхинолоны. Макролиды включены в схемы терапии внебольничной пневмонии не только из-за спектра действия, но и по причине иммуномодулирующих и противовоспалительных эффектов. Несомненно, что изучение подобных рекомендаций, а также применение Национальных рекомендаций по ведению пациентов с внебольничной пневмонией является нашими четкими ориентирами при выборе АМТ. Однако локально адаптированные рекомендации имеют крайне важное значение, т. к. позволяют эмпирически назначать АМТ с максимально эффективными клиническими исходами.

Несмотря на вышеизложенные рекомендации в плане стартовой антибиотикотерапии для пациентов с ХОБЛ, следует учитывать тяжесть течения заболевания. Так, при ОФВ₁ выше 50% от должного предполагается, что этиологически значимыми возбудителями будут *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, при ОФВ₁ ниже 50% от должного к вышеуказанным патогенам будут присоединяться грамотрицательные микроорганизмы, в т.ч. *P. aeruginosa*, а при ОФВ₁ ≤ 35% – β-лактамазопroduцирующие штаммы

H. influenzae [34, 35]. Понимание этих важных факторов будет лежать в основе максимально адекватной стартовой АМТ, которая должна обладать широким спектром действия для пациентов с обострением ХОБЛ среднего и тяжелого течения: респираторные ФХ, цiproфлоксацин в комбинации с рифампицином, цефалоспорины 4-го поколения или защищенные цефалоспорины 3-й генерации, при необходимости комбинация с аминогликозидами. Похожая ситуация характерна для пациентов с бронхоэктатической болезнью: частые обострения, предшествующая АМТ, госпитализации, нарушение спирометрических показателей свидетельствуют о присоединении патогенов из группы ESKAPE и/или БЛРС-продуцентов.

Основными этиологическими факторами тонзиллофарингита являются β-гемолитический стрептококк группы А (БГСА), *S. aureus*, *S. pneumoniae* и аденовирусы. Подтверждение бактериальной этиологии считается обоснованием для незамедлительного назначения антибактериальной терапии. Следует подчеркнуть, что БГСА продолжает сохранять высокую чувствительность к пенициллину и амоксициллину, что позволяет рекомендовать их в качестве препаратов выбора. При использовании пенициллинов или амоксициллина в предшествующие месяцы или при рецидивирующем стрептококковом тонзиллофарингите показана альтернативная терапия амоксициллином/клавуланатом или пероральными цефалоспоридами (цефалексин, цефиксим). Макролиды могут быть рекомендованы только в случае аллергии на β-лактамы антибиотики [30].



АМОСИН®

(амоксициллин)

Обладает широким спектром антибактериального действия

Показания

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

15 лет на отечественном рынке!

Амосин® выпускается в следующих формах и дозировках

- таб. №250 №10, таб. №500 №10, капс. 250 №20

однодозовые пакеты типа "саше" (для детей и взрослых) - 125, 250 и 500 мг.

Разве здоровье не чудо?

(А.П. Чехов)

Эксклюзивный поставщик препарата Амосин® на территории РФ - ООО "ПОЛЛО"

г. Курган (3522) 46-34-31, 46-12-08 www.pollo.ru

Производство: ОАО "Синтез" (г. Курган)

В преддверии сезона эпидемии ОРВИ и гриппа возрастает необходимость проведения профилактических мероприятий. Адекватная вакцинация способна предотвратить заболевание гриппом, особенно это важно для детей до 12 лет, лиц в возрасте 65 лет и старше, пациентов любого возраста с хроническими заболеваниями легких, ХСН, ожирением, ХБП, хроническими заболеваниями печени, иммунодефицитами и нейроккогнитивными нарушениями [36]. Хорошо известно, что любая вирусная инфекция, особенно грипп, приводит к осложнениям со стороны респираторного тракта: ларинготрахеиту, синуситу, бронхиту, пневмонии, обострению ХОБЛ и БА. К наиболее тяжелым осложнениям с высоким риском летального исхода относятся вирусные и вирусно-бактериальные пневмонии, лечение которых включает АМТ. Чаще всего встречаются ассоциации *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, в связи с чем для стартовой АМТ предпочтительным является применение β -лактамов с макролидами в/в или респираторных фторхинолонов и цефалоспоринов III поколения [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Борьба с прогрессирующим ростом антибиотикорезистентности является приоритетной задачей в клинической практике. Если учитывать ряд факторов, таких как локальные особенности микробного пейзажа и его чувствительность к антимикробным препаратам, локализацию инфекционного процесса, наличие или отсутствие вероятности «проблемных» патогенов, возможно назначать антибиотик более «прицельно», с учетом стратификации по факторам риска, что является наиболее рациональным с микробиологической и экономической точки зрения, позволяя использовать, казалось бы, уже неактуальные препараты, например амоксициллин, с высокой эффективностью. В связи с этим стоит отметить, что на рынке доступен российский препарат амоксициллина Амосин® производства ОАО «Синтез». Препарат выпускается в дозе 250 мг и 500 мг в таблетках и в дозе 250 мг в капсулах, а также в виде порошка для приготовления суспензии в форме однократных пакетиков типа «саше» в дозе 125 мг, 250 мг и 500 мг. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Spellberg B et al. *Clin Infect Dis*, 2004, 38(9): 1279-1286.
2. Boucher HW et al. Infectious Diseases Society of American (IDSA), 2009.
3. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/antibiotic-resistance/ru>.
4. Infectious Diseases Society of American (IDSA). *www.idsociety*. Accessed October 2012.
5. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Антибактериальная терапия. Практическое руководство. М.: Фармединфо, 2002: 192.
6. Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам. WHO/CDS/CSR/DRS/ 2001.2a.
7. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и др. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам за период 1999-2009 гг. *Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2010, 4: 3-13.
8. Савинова Т.А., Сидоренко С.В., Буданов С.В., Грудникова С.А. Динамика распространения резистентности к бета-лактамам антибиотикам среди *Streptococcus pneumoniae* и ее клиническая значимость. *Антибиотики и химиотерапия*, 2010, 55: 12-20.
9. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Российские практические рекомендации. Под ред. С.В. Яковлева, В.В. Рафальского, С.В. Сидоренко, Т.В. Спичак. М.: Препринт, 2014.
10. Страчунский Л.С., Козлов С.Н., Белоусов Ю.Б. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск, МАКМАХ, 2007: 464.
11. McNulty CA, Nichols T, French DP, Joshi P, Butler CC. Expectations for consultations and antibiotics for respiratory tract infection in primary care: the RTI clinical iceberg. *Br J Gen Pract*, 2013, 63(612): e429-e436.
12. Vodicka TA, Thompson M, Lucas P, TARGET Programme team. Reducing antibiotic prescribing for children with respiratory tract infections in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract*, 2013, 63(612): e445-54.
13. Змушко Е.И., Е.С. Белозеров. Медикаментозные осложнения. С.-П., 2009.
14. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Под ред. Ю.Л. Мизерницкого, А.Д. Царегородцева. М., 2009: 78-82.
15. Yaron Razon, Shai Ashkenazi, Avner Cohen et al. Effect of educational intervention on antibiotic prescription practices for upper respiratory infections in children: a multicentre study. *J. Antimicrob. Chemother*, 2005, 56 (5): 937-940. doi:10.1093/jac/dki339.
16. Thompson PL, Spyridis N, Sharland M et al. Changes in clinical indications for community antibiotic prescribing for children in the UK from 1996 to 2006: will the new NICE prescribing guidance on upper respiratory tract infections just be ignored? *Arch Dis Child*, 2009, 94(5): 337-340.
17. Van der Velden AW, Pijpers EJ, Kuyvenhoven MM, Tonkin-Crine SK, Little P, Verheij TJ. Effectiveness of physician-targeted interventions to improve antibiotic use for respiratory tract infections. *Br J Gen Pract*, 2012, 62(605): e801-7.
18. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Ведение больных внебольничной пневмонией: ключевые положения. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*, 2008, 3: 9-15.
19. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Повышение качества антибактериальной терапии внебольничной пневмонии: в фокусе клинические рекомендации. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*, 2010, 1: 8-11.
20. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России. Российские национальные рекомендации. 2012.
21. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.*, 2009, 48: 1-12.
22. Международная научно-практическая конференция «Управление антимикробными препаратами и инфекционный контроль» Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова. Москва, 2016.
23. Opal SM, Medeiros AA. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2004: 253-70.
24. Страчунский Л.С. Бета-лактамазы расширенного спектра – быстро растущая и плохо осознаваемая угроза. *Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2005, 7(1): 92-96.
25. Цыганко Д.В., Журавлева М.В., Бердникова Н.Г. Внутрибольничные инфекции в стационарах различного профиля, профилактика и лечение осложнений. Материалы XIV научно-практической конференции. Москва, 2016: 33-36.
26. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Российские практические рекомендации. 2014.
27. Козлов Р.С. Пневмококки: прошлое, настоящее и будущее. Смоленск, 2005: 32-40.
28. Гучев И.А., Козлов Р.С. Безопасность и эффективность различных лекарственных форм амоксициллина / клавулановой кислоты при инфекциях нижних дыхательных путей у взрослых: открытое проспективное рандомизированное исследование. *Пульмонология*, 2008, 2.
29. Сидоренко С.В. Тенденции в распространении антибиотикорезистентности среди возбудителей внебольничных инфекций на территории Российской Федерации. *Consillium Medicum*, 2007, 1: 75-79.
30. Яковлев С.В. Рафальский В.В. Сидоренко С.В. Рациональная антибактериальная терапия инфекций респираторного тракта у детей в амбулаторной практике (клинические рекомендации). *РМЖ*, 2015, 3: 115.
31. Руководство IDSA по лечению острого бактериального риносинусита у детей и взрослых. *Вестник практического врача. Спецвыпуск 2*, 2012.
32. Абдулкеримов Х.Т., Гаращенко Т.И., Кошель В.И., Рязанцев С.В., Свистушкин В.М. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов. Методические рекомендации. М.: СПб., 2014.
33. Mandell LA et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, 44(suppl 2): 27-72.
34. Eller J, Ede A, Schaberg T, et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis relations between bacteriologic etiology and lung function. *Chest*, 1998, 113(6): 1542-48.
35. Дворецкий Л.И. Антибактериальная терапия инфекционных обострений ХОБЛ: больные с риском плохого ответа на антибактериальную терапию. *Фарматека*, 2011, 10(23): 38-42.
36. Ballinger MN, Standiford TJ. Postinfluenza bacterial pneumonia host defenses gone awry. *J. Interferon. Cytokine. Res.*, 2010, 30 (9): 643-652.
37. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничные пневмонии у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. М., 2010.

ТЕРАПИЯ ОБОСТРЕНИЙ

ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

В публикации рассматриваются вопросы современной фармакотерапии обострений хронической обструктивной болезни легких. Представлены критерии обострения, объем рекомендуемых исследований, показания к госпитализации, подходы к лечению, подробно рассмотрены режимы антимикробной терапии с учетом вероятных возбудителей обострения в зависимости от тяжести течения ХОБЛ.

Ключевые слова: обострение хронической обструктивной болезни легких, фармакотерапия, антимикробные препараты.

A.A. ZAITSEV, MD, Burdenko General Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of the RF
THERAPY FOR EXACERBATIONS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

The article focuses on the current pharmacotherapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. The author describes the exacerbation criteria, the amount of recommended examinations, indications for hospitalization, treatment approaches; antimicrobial therapy regimens determined by the type of the potential pathogen and depending on the severity of COPD are highlighted.

Keywords: exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, pharmacotherapy, antimicrobials.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в настоящее время является одной из важнейших проблем современного здравоохранения. Высокий интерес к данному заболеванию обусловлен высокой распространенностью, достигающей среди взрослого населения развитых стран 20% и более [1–3]. Кроме того, по данным Всемирной организации здравоохранения, ХОБЛ является третьей причиной смертности в мире (среди населения стран со средним и высоким уровнем дохода), и ежегодно от данного заболевания умирает более 3 млн человек [4]. В данном контексте наиболее показательным является исследование, продемонстрировавшее, что в США ежедневно умирает 377 пациентов с ХОБЛ, причем летальность превышает таковую от инфаркта миокарда [5]. Согласно прогнозам, к 2020 г. общемировая распространенность ХОБЛ переместится с 12-го места на 5-е, а смертность от этого заболевания к 2030 г. удвоится [5]. По официальной статистике Министерства здравоохранения, в России около 3 млн больных ХОБЛ, однако данные отдельных эпидемиологических исследований свидетельствуют о широкой распространенности данного заболевания, и рядом авторов утверждается, что реальное число больных достигает 16 млн человек [3, 7].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

ХОБЛ – заболевание, характеризующееся персистирующим нарушением вентиляционной функции по обструктивному типу, частично обратимому, которое обычно прогрессирует и связано с повышенным хроническим воспалительным ответом на действие патогенных частиц или газов [1, 3]. Диагноз ХОБЛ следует заподозрить у всех пациентов в возрасте, как правило, старше 40 лет с одышкой, хроническим кашлем и/или избыточ-

ной продукцией мокроты, и/или имеющих в анамнезе факторы риска развития этого заболевания, а также стойкие нарушения бронхиальной проходимости (пост-бронходилатационный ОФВ₁/ФЖЕЛ < 70%), регистрируемые при исследовании функции внешнего дыхания [1].

Под *обострением ХОБЛ* понимают ухудшение в состоянии пациента, возникающее остро, сопровождающееся усилением кашля, увеличением объема отделяемой мокроты и/или изменением ее цвета, появлением/нарастанием одышки, которое выходит за рамки ежедневных колебаний и является основанием для модификации терапии [1, 3]. Частота обострений заболевания является важным параметром, который определяет темпы прогрессирования бронхиальной обструкции, качество жизни больных и является независимым фактором риска смертности больных ХОБЛ. Так, в исследовании *Soler-Cataluña J. et al. 2005* [8] было показано, что важнейшим прогностическим фактором, коррелирующим со смертностью, у пациентов с ХОБЛ является частота обострений. Авторы продемонстрировали, что наибольший риск летального исхода наблюдался у пациентов, переносящих 3 и более обострений в течение года. В другом исследовании было показано, что увеличение частоты обострений тесно связано с более быстрым темпом снижения ОФВ₁ [9].

ЭТИОЛОГИЯ ОБОСТРЕНИЙ ХОБЛ

В патогенезе обострений ХОБЛ выделяют инфекционные и неинфекционные факторы. В числе неинфекционных факторов, приводящих к обострению ХОБЛ, на первое место, очевидно, можно поставить пренебрежение врачебными предписаниями (низкая комплаентность пациентов). В ряде случаев обострение вызывает нахождение в районах с загрязнением воздуха (промышленные объекты, задымление и пр.), декомпенсации сопутствующих заболеваний внутренних органов, ятрогении

(неадекватное использование седативных препаратов, β -блокаторов), травмы грудной клетки. Достаточно частой причиной обострения является тромбоэмболия ветвей легочной артерии.

Однако подавляющее число обострений ХОБЛ (75–80%) имеют инфекционную природу, из них порядка 50% вызывают бактериальные патогены и 30% вирусы. Среди них доминирующее значение имеют бактериальные возбудители – *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* [10]. Реже при обострении ХОБЛ встречаются следующие микроорганизмы – *Haemophilus parainfluenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и представителей семейства *Enterobacteriaceae*. Частота обнаружения *Mycoplasma* и *Chlamidophila pneumoniae* у больных, переносящих обострение ХОБЛ, составляет порядка 5% [11]. В 30% случаев обострение ХОБЛ ассоциировано с вирусной инфекцией (вирусы гриппа, коронавирусы, риновирусы и пр.) [12].

Результаты исследований свидетельствуют, что степень тяжести ХОБЛ коррелирует с типом возбудителя [13]. Так, у пациентов с легкой ХОБЛ обострение чаще всего обусловлено *S. pneumoniae*, по мере прогрессирования болезни (снижение объема форсированного выдоха за 1 секунду – ОФВ₁, частые обострения) выявляют *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *Enterobacteriaceae* (рис. 1).

Факторами риска синегнойной инфекции являются: выраженная бронхиальная обструкция (ОФВ₁ < 30%); бронхоэктатическая болезнь; хроническое гнойное отделяемое; предшествующее выделение *P. aeruginosa* из мокроты; недавняя госпитализация (продолжительность ≥ 2 дней в течение прошлых 90 дней); частое применение антибиотиков (≥ 4 курсов в течение года).

КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОБОСТРЕНИЯ ХОБЛ

Классическими признаками, характеризующими обострение ХБ/ХОБЛ, являются следующие критерии [14]:

появление или усиление одышки; увеличение объема отделяемой мокроты и усиление гнойности мокроты. Наличие всех трех вышеуказанных критериев описывается как I тип, двух из них – как II тип, одного – как III тип обострения заболевания. Такая рубрификация больных наиболее важна для определения необходимости антибактериальной терапии, которая показана в случае I типа и II типа обострения ХОБЛ, если одним из критериев обострения является наличие гнойной мокроты.

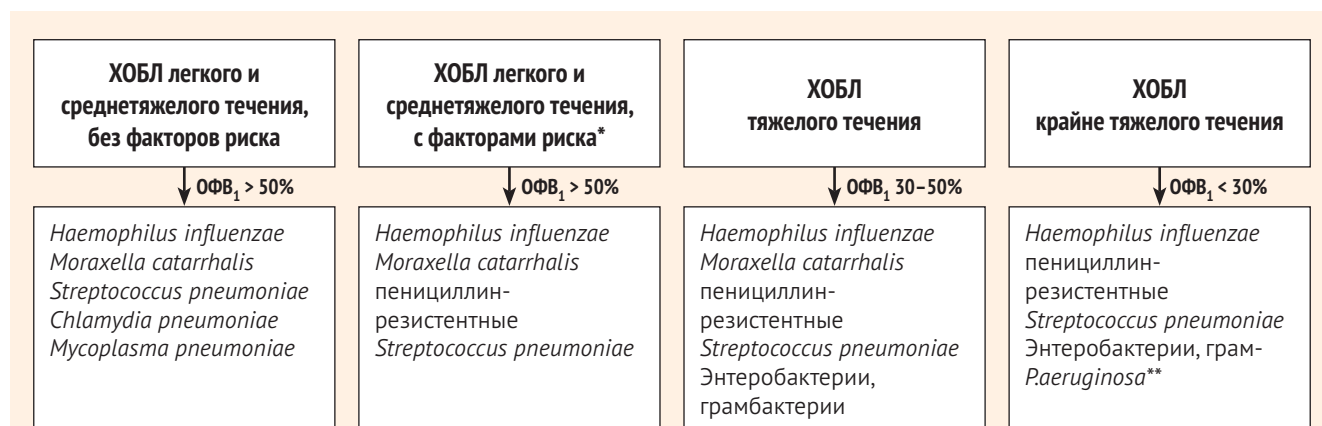
Другими клиническими симптомами при обострении ХОБЛ могут являться повышение температуры тела, общая слабость, физические симптомы обострения («свистящие» хрипы над легочными полями).

Оценка тяжести обострения базируется на анализе клинических симптомов обострения, анамнезе больного. Признаками тяжелого обострения ХОБЛ являются: использование вспомогательных дыхательных мышц; парадоксальные движения грудной клетки; усугубление или появление центрального цианоза; развитие периферических отеков; гемодинамическая нестабильность; изменение ментального статуса.

Для оценки тяжести обострений и определения лечебной тактики должны применяться [15]:

- пульсоксиметрия;
- спирометрия;
- рентгенография грудной клетки применяется для исключения пневмонии, альтернативного диагноза;
- ЭКГ;
- общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы;
- общий и бактериологический анализы мокроты (в стационаре);
- измерение газов артериальной крови при тяжелом обострении ХОБЛ (в ОРИТ);
- биохимический анализ крови с исследованием электролитов (в стационаре);
- коагулограмма с определением D-димера (в стационаре).

Рисунок 1. Наиболее вероятные возбудители обострения с учетом тяжести течения ХОБЛ и факторов риска



* Факторы риска: возраст ≥ 65 лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения (≥ 2 в год)

** Предикторы инфекции *Paeruginosa*: частые курсы антибиотиков (>4 за последний год), ОФВ₁ < 30%, выделение *Paeruginosa* в предыдущие обострения, частые курсы системных ГКС (>10 мг преднизолона в последние 2 недели), бронхоэктазы

Определение биологических маркеров воспалительного ответа – С-реактивный белок (СРБ) – позволяет активировать необходимость антибактериальной терапии (повышение уровня СРБ ≥ 20 мг/л при обострении ХОБЛ является чувствительным признаком бактериальной инфекции).

Кроме того, уровень СРБ может являться дополнительным критерием для исключения диагноза пневмонии и может определять дальнейшую тактику ведения больного (необходимость выполнения рентгенологического исследования). Так в одном из исследований было показано, что чувствительным пороговым значением СРБ, разделившим больных ВП и пациентов с обострением ХОБЛ, является 33 мг/л (чувствительность 83%, специфичность 44%) [16]. В другой публикации отмечено, что у больных с обострением ХОБЛ, бронхиальной астмой значение СРБ > 48 мг/л обладало чувствительностью 91% (95% ДИ, 80–97%) и специфичностью – 93% (95% ДИ, 86–98%) для выявления больных с пневмонией [17]. В отечественном исследовании показано, что при диагностике ВП у больных ХОБЛ пороговое значение СРБ составляет $\geq 51,5$ мг/л [18].

Одна из наиболее известных классификаций тяжести обострений ХОБЛ, в основе которой лежит уровень оказания медицинской помощи, представлена в *таблице 1*.

Таблица 1. Классификация тяжести обострения ХОБЛ [3]

Тяжесть	Уровень оказания медицинской помощи
Легкая	Пациенту необходимо увеличение объема проводимой терапии, которое может быть осуществлено собственными силами больного
Средняя	Пациенту необходимо увеличение объема проводимой терапии, которое требует консультации больного врачом
Тяжелая	Пациент/врач отмечают явное и/или быстрое ухудшение состояния больного, требуется госпитализация больного

ВЫБОР МЕСТА ЛЕЧЕНИЯ

Целью лечения обострений ХОБЛ является минимизация воздействия текущего обострения и предотвращение развития обострений в будущем [1]. В зависимости от тяжести обострения и/или тяжести заболевания лечение обострения может проводиться амбулаторно или в стационаре.

Показаниями для госпитализации больных с обострением ХОБЛ являются: значительное увеличение интенсивности симптомов, таких как внезапное развитие одышки в покое; плохой ответ на амбулаторную терапию; тяжелое течение ХОБЛ; возникновение новых клинических проявлений (например, цианоза, периферических отеков); нарастающая гипоксемия; изменения ментального статуса; серьезные сопутствующие заболевания (например, сердечная недостаточность или недавно развившиеся аритмии); частые обострения ХОБЛ;

пожилой возраст; недостаточная помощь и уход в домашних условиях [3].

Показания для направления в ОИТ: тяжелая одышка с неадекватным ответом на начальную экстренную терапию; изменения ментального статуса (спутанное сознание, заторможенность, кома); персистирующая или усугубляющаяся гипоксемия ($PaO_2 < 5,3$ кПа, или 40 мм рт. ст.) и/или тяжелый/ухудшающийся респираторный ацидоз ($pH < 7,25$), несмотря на кислородотерапию и инвазивную вентиляцию легких; необходимость в искусственной вентиляции легких; гемодинамическая нестабильность – потребность в вазопрессорах.

ТЕРАПИЯ ОБОСТРЕНИЙ ХОБЛ

Основой бронхолитической терапии обострений ХОБЛ является применение короткодействующих ингаляционных β_2 -агонистов (сальбутамол, фенотерол) в комбинации с короткодействующими антихолинергическими препаратами (ипратропиум) [1, 3]. Оптимальной ингаляционной техникой доставки препарата при обострении ХОБЛ являются небулайзеры, так как их использование не зависит от возможностей ингаляционного усилия больного. Применение системных ГКС при обострении ХОБЛ позволяет сократить время наступления ремиссии, сопровождается улучшением вентиляционной функции легких и уменьшением гипоксемии [1, 19]. Кроме того, ГКС уменьшают риск раннего рецидива и неудачи лечения, позволяют снизить длительность пребывания в стационаре. Системные стероиды следует принимать курсами 10–14 дней, предпочтительны средние дозы препаратов (эквивалент 30 мг/сут преднизолона внутрь). Более удобной и безопасной для пациента альтернативой системным ГКС при обострении ХОБЛ является применение небулизированных форм ингаляционных ГКС (будесонид).

Пациентам с обострением ХОБЛ, сопровождающейся продуктивным кашлем, показано применение муколитических препаратов [15]. В условиях стационара возможно использование современных аппаратных методов улучшения дренажа дыхательных путей – высокочастотной перкуссионной вентиляции легких. При стационарном ведении больного обязательным методом является кислородотерапия. Всем госпитализированным пациентам с обострением ХОБЛ, особенно с наличием в анамнезе эпизодов венозного тромбоза, при наличии показаний, проводится профилактическая терапия низкими дозами нефракционированного гепарина или, что наиболее предпочтительно, низкомолекулярными гепаринами.

Алгоритм лечебной тактики при ведении больных с обострением ХОБЛ представлен в *таблице 2*.

Отдельного внимания заслуживают подходы к антимикробной терапии обострений ХОБЛ. Во-первых, стоит помнить, что назначение антибиотиков оправданно у пациентов с I типом обострения ХОБЛ, так как в данном случае наиболее вероятно инфекционная природа обострения [14]. Кроме того, показаниями к назначению

Таблица 2. Алгоритм лечебной тактики у больных с обострением ХОБЛ [15]

Уровень I: лечение обострения в амбулаторных условиях	Уровень II: лечение в условиях стационара	Уровень III: лечение в ОРИТ
1. Обучение пациента - Проверьте технику ингаляции - Назначьте применение препаратов с использованием спейсера или небулайзерную терапию 2. Бронхолитики - Короткодействующие бронхолитики (сальбутамол, фенотерол, ипратропия бромид, беродуал) в форме ДАИ со спейсером или через небулайзер - Возможно добавление к терапии длительнодействующих бронхолитиков, если пациент не принимал их ранее 3. Применение ингаляционных ГКС через небулайзер (будесонид) - системные ГКС (в случае выраженной одышки; $ОФВ_1 < 50\%$) - преднизолон внутрь по 30 мг в сутки в течение 10 дней 4. Антибиотики при наличии показаний 5. Муколитики при наличии показаний	1. Бронхолитики - Короткодействующие бронхолитики (сальбутамол, фенотерол, ипратропия бромид, беродуал) через небулайзер - внутривенное введение аминофиллина 2. Кислородотерапия 3. Применение ИГКС с помощью небулайзера (будесонид) - Преднизолон внутрь по 30 мг/сут в течение 10–14 дней или эквивалентные дозы в/в 4. Антибиотики при наличии показаний 5. Муколитики при наличии показаний (аскорил, N-ацетилцистеин, карбоцистеин, эрдостеин, амброксол)	1. Кислородотерапия 2. Вентиляционная поддержка 3. Бронхолитики - Короткодействующие бронхолитики (сальбутамол, фенотерол, ипратропия бромид, беродуал) через небулайзер каждые 2–4 ч - внутривенное введение аминофиллина 4. Глюкокортикостероиды - Преднизолон внутрь по 30 мг/сут в течение 10–14 дней или эквивалентные дозы в/в - Применение ИГКС с помощью небулайзера (будесонид). 5. Антибиотики 6. Муколитики (N-ацетилцистеин) парентерально или через небулайзер

антимикробной терапии является II тип обострения ХОБЛ (при наличии гнойной мокроты), а также тяжелое обострение. При выборе антибактериального препарата следует ориентироваться на наличие факторов риска выявления микроорганизмов, обладающих механизмами резистентности¹, тяжесть течения заболевания (выраженность вентиляционных нарушений) и наличие свидетельств в пользу синегнойной инфекции.

В настоящее время предлагается следующий подход [3] к ведению пациентов с инфекционным обострением ХОБЛ (табл. 3).

Антибиотиками выбора у пациентов с простым/неосложненным обострением ХОБЛ (< 2 обострений заболевания в течение года, возраст до 65 лет, отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний, умеренные нарушения бронхиальной проходимости – $ОФВ_1 \geq 50\%$ от должных значений) являются амоксициллин, современные макролиды (азитромицин, кларитромицин), цефуроксим аксетил и цефиксим.

Назначение антибиотиков пациентам с факторами риска (возраст ≥ 65 лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения ≥ 2 в год), помимо купирования симптомов обострения, преследует и другую важную цель – увеличение длительности периода между обострениями.

С этой точки зрения наибольшие перспективы связаны с применением «защищенных» аминопенициллинов и «респираторных» фторхинолонов [20]. Наличие у данных антибиотиков высокой бактерицидной активности по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам, включая лекарственно-устойчивые штаммы микроорганизмов, обеспечивает максимальную степень эрадикации возбудителей обострения ХОБЛ и тем самым способствует удлинению интервала между обострениями. Согласно результатам метаанализа [21],

проанализировавшего эффективность и безопасность использования макролидов, «респираторных» фторхинолонов и амоксициллина/клавуланата в терапии обострения ХОБЛ, известно, что все перечисленные антибиотики продемонстрировали сравнимую клиническую эффективность, но применение амоксициллина/клавуланата и «респираторных» фторхинолонов характеризовалось более высокой микробиологической эффективностью и меньшей частотой рецидивов заболевания по сравнению с макролидами.

Таким образом, у больных с обострением ХБ/ХОБЛ при наличии факторов риска (возраст ≥ 65 лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения ≥ 2 в год), а также у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ ($ОФВ_1$ менее 50% от должного) рекомендуется применение «ингибиторозащищенных» ами-

Таблица 3. Направления антибактериальной терапии при обострении ХОБЛ

Тяжесть течения ХОБЛ	$ОФВ_1$	Выбор антибактериальных препаратов
ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения, без факторов риска	$> 50\%$	Амоксициллин, макролиды (азитромицин, кларитромицин), цефуроксим аксетил, цефиксим
ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения, с факторами риска*	$> 50\%$	Амоксициллин/клавуланат, респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, гемифлоксацин, моксифлоксацин)
ХОБЛ тяжелого течения	30–50%	
ХОБЛ крайне тяжелого течения**	$< 30\%$	Левифлоксацин, ципрофлоксацин и другие препараты с антисинегнойной активностью

* Факторы риска: возраст ≥ 65 лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения (≥ 2 в год).

** Предикторы инфекции *Paeruginosa*: частые курсы антибиотиков (> 4 за последний год), $ОФВ_1 < 30\%$, выделение *Paeruginosa* в предыдущие обострения, частые курсы системных ГКС (> 10 мг преднизолона в последние 2 недели), бронхоэктазы.

¹ Факторы риска: возраст ≥ 65 лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения (≥ 2 в год).

нопенициллинов (амоксциллин/клавуланат) или «респираторных» фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин).

У пациентов с обострением при наличии факторов риска синегнойной инфекции (ОФВ₁ < 30% от должных

значений, хроническое отделение гнойной мокроты, наличие бронхоэктазов, предшествующее выделение *P. aeruginosa* из мокроты) целесообразно использование левофлоксацина в дозе 750 мг/сут или ципрофлоксацина.



ЛИТЕРАТУРА

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. Available from: <http://www.goldcopd.org/>
2. Roche N, Huchon G. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Prat*, 2004, 54(13): 1408-13.
3. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., с соавт. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Москва 2014. Доступно на: http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php?clear_cache=Y
4. The top 10 causes of death. Портал World Health Organization <http://www.who.int/> [Электронный ресурс]. 25.05.2016. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
5. Manifo AM et al. Deaths: final data for 2008. *Natl Vital Stat Rep*, 2011, 59: 1-126.
6. Lopez A, Murray C. The global burden of disease 1990-2020. *Nat Med*, 1998, 4: 1241-1243.
7. Chuchalin A, Khaltaev N, Antonov N et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J COPD*, 2014, 9: 963-974.
8. Soler-Cataluña J, Martínez-García M, Román Sánchez P et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2005, 64: 925-31.
9. Donaldson G, Seemungal T, Bhowmik A, Wedzicha J. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2002, 57: 847-852.
10. Sethi S, Murphy T. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2008, 359: 2355.
11. Diederens B, van der Valk P, Kluytmans J et al. The role of atypical respiratory pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, 2007, 30: 240-4.
12. Kherad O, Rutschmann O. Viral Infections as a Cause of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Exacerbation. *Praxis*, 2010, 99(4): 235-240.
13. Lode H, Allewelt M, Balk S et al. A prediction model for bacterial etiology in acute exacerbations of COPD. *Infection*, 2007, 35: 143-9.
14. Anthonisen N, Manfreda J, Warren C et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1987, 106:196-204.
15. Зайцев А.А. Обострение ХОБЛ. Практические рекомендации. *Фарматека*, 2014, 15(288): 51-57.
16. Almirall J, Bolibar I, Toran P et al. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest*, 2004, 125: 1335-1342.
17. Bafadhel M, Clark T, Reid C et al. Procalcitonin and C-reactive protein in hospitalized adult patients with community-acquired pneumonia or exacerbation of asthma or COPD. *Chest*, 2011, 139(6): 1410-1418.
18. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е., Зубаирова П.А. Возможности С-реактивного белка в диагностике бактериальной инфекции и пневмонии у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких. *Уральский мед журнал*, 2008, 13: 19-24.
19. De Jong Y, Uil S, Grotjohan H et al. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. *Chest*, 2007, 132(6): 1741-7.
20. Синопольников А.И., Зайцев А.А. Антибактериальная терапия при обострении ХОБЛ: в фокусе длительность «безрецидивного» периода. *Consilium medicum*, 2012, 3(14): 74-78.
21. Siempos I, Dimopoulos G, Korbila I, Manta K, Falagas M. Macrolides, quinolones, and amoxicillin/clavulanate for chronic bronchitis: a meta-analysis. *Eur Respir J*, 2007. Доступно на: <http://www.antibiotic.ru/print.php?sid=1538>.



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

Компания «РепРент» предоставляет весь спектр услуг по аренде медицинских представителей, проведению независимого аудита, а также по выводу продуктов на рынок России.



ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО

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

www.remedium.ru

ГРИПП И ДРУГИЕ ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ И ПРАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ

В Российской Федерации ежегодно в осенне-зимний период повышается заболеваемость гриппом и другими острыми респираторными инфекциями (ОРИ) вирусной этиологии (ОРВИ). Среди ОРВИ чаще всего обычно регистрируются парагрипп, адено- и респираторно-синцитиальная инфекции. Угрозу представляют постоянная изменчивость вирусов гриппа, появление новых возбудителей ОРИ. Для лечения и профилактики ОРВИ и гриппа используются препараты различных групп, среди которых индукторы интерферонов, в частности Кагоцел.

Ключевые слова: грипп, ОРВИ, профилактика и лечение, индукторы интерферонов, Кагоцел.

G.N. KARETKINA, PhD in Medicine, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov
INFLUENZA AND OTHER ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS: CURRENT PRINCIPLES AND TREATMENT PRACTICE

In the Russian Federation, the incidence of influenza and other acute viral respiratory infections (ARVI) increases every year during the autumn-winter period. The most common ARVI are parainfluenza, adenoviral and respiratory-syncytial infection. The constant mutability of influenza viruses and emergence of new ARI pathogens are especially dangerous. Medications from various groups including interferon inducers, particularly Kagocel, are recommended for the treatment and prevention of influenza and ARVI.

Keywords: influenza, ARVI, prevention and treatment, interferon inducers, Kagocel.

Острые респираторные инфекции (ОРИ) – обширная группа инфекционных заболеваний человека различной этиологии, характеризующихся сходными эпидемиологическими, патофизиологическими признаками и клиническими проявлениями со стороны органов дыхания. Подавляющее большинство ОРИ вызываются вирусами и, соответственно, называются острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), меньшая часть – бактериями и незначительная – грибами и простейшими.

Во всем мире среди ОРВИ наибольшее внимание по праву уделяется гриппу [2]. Ежегодно во всех странах регистрируются сезонные эпидемии гриппа и ОРВИ [27, 28].

В России эпидсезон гриппа продолжается с ноября по май следующего года. По официальным данным, в РФ эпидсезон гриппа и ОРВИ 2015–2016 гг. характеризовался умеренной интенсивностью эпидпроцесса, непродолжительностью эпидемического подъема в большинстве субъектов РФ, низкой заболеваемостью и отсутствием тяжелых форм у привитых против гриппа лиц, а также относительно невысокой летальностью, обусловленной в основном поздним обращением за медицинской помощью и наличием у погибших сопутствующих хронических заболеваний, определяющих тяжесть заболевания [29]. Впрочем, согласно данным других компетентных источников, эпидемия 2015–2016 гг. отличалась высокой интенсивностью, большим количеством летальных исходов, что связывают с эволюционной изменчивостью вируса гриппа А (H1N1)pdm09, приведшей к снижению эффективности ранее приобретенного иммунитета.

В России существенный подъем заболеваемости ОРВИ и гриппом обычно приходится на конец осени. К началу зимы число заболевших увеличивается в разы, и к февралю – марту эпидемия достигает апогея. В 2016 г.

резкое похолодание уже в конце октября привело к неожиданному всплеску заболевания среди детей, а затем и среди взрослых. На территории РФ активность гриппа остается высокой [24].

В текущем эпидсезоне 2016–2017 гг. доминирует вирус гриппа А (H3N2), получивший ранее название «Гонконг». Доля гриппа А (H1N1)pdm09, по последним данным, составляет лишь незначительную часть. Не следует забывать и о присутствующих в текущем сезоне вирусах гриппа В.

Вирус гриппа А (H3N2) начал циркулировать среди людей с 1968 г., вызвав пандемию «гонконгского гриппа» [23, 25]. Но с тех пор этот штамм много раз мутировал и уже в 2014 г., пройдя по Европе, особого вреда никому не нанес. Поэтому специалисты предполагают, что текущая эпидемия будет легче эпидемии «свиного гриппа», который бушевал в России в прошлом году. Но как это будет на самом деле – покажет только практика.

Чем же отличается грипп А (H3N2) от гриппа А (H1N1), который также способен вызывать пандемии? Прежде всего – симптоматикой. Сравнительный анализ выявил различия в клинических симптомах гриппа А (H1N1) и А (H3N2). Было показано, что проявления интоксикационного синдрома статистически значимо чаще встречаются у больных гриппом А (H3N2), в то время как при гриппе А (H1N1) отмечается преобладание катаральной симптоматики [17].

С учетом особенностей симптоматики и тяжести течения гриппа А (H3N2) лечение должно носить прежде всего этиотропный характер.

Непрерывные мутация и реассортация служат механизмами выживания вирусов. Подтверждением этого является, в частности, продолжающаяся до настоящего времени циркуляция в человеческой популяции вируса гриппа А (H1N1)pdm09, вызвавшего первую в XXI в. пандемию гриппа 2009–2010 гг. В последние годы установ-

лено появление новых вирусов гриппа и возбудителей ОРВИ. По результатам мониторинга заболеваемости и циркуляции респираторных вирусов в ряде стран выявлены случаи тяжелых респираторных заболеваний, вызванных вирусами, которые приобрели новые антигенные свойства в результате реассортации [23–25].

Как известно, в общей структуре ОРВИ даже в период эпидемии на долю гриппа приходится не более 15–30%. Между тем количество возбудителей ОРВИ исчисляется несколькими сотнями, а вакцин против них до настоящего времени не существует. Кроме хорошо известных возбудителей ОРВИ (аденовирусов, вирусов парагриппа и респираторно-синцитиальных, риновирусов и др.), относительно недавно открытых метапневмо- и бокавирусов особую тревогу внушает новый коронавирус, вызывающий ближневосточный респираторный синдром.

Давно известна способность вируса гриппа вызывать тяжелые, в т. ч. смертельные, случаи у людей, менее известно, что и банальные ОРВИ могут привести к летальному исходу. ВОЗ констатирует, что ОРВИ являются причиной 3,9 млн смертей в мире. Кроме того, около 80% случаев обострения бронхиальной астмы и 20–60% – хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) провоцируют острыми респираторными инфекциями [18, 25].

В связи с пониманием бремени ОРВИ для общества в 2013 г. ВОЗ выступила с инициативой по борьбе с ОРВИ, призывая к созданию этиотропных препаратов, блокирующих функциональную активность возбудителей ОРВИ на разных этапах их жизненного цикла.

Среди ОРВИ негриппозной этиологии наиболее актуальными являются аденовирусные заболевания, парагрипп, РС-вирусная инфекция, риновирусная инфекция и др. [3, 4]. Для всех ОРВИ клинически характерно сочетание общеинфекционного синдрома (лихорадка, головная боль, слабость, миалгия и др.) с признаками поражения дыхательных путей. Синдром интоксикации обычно выражен не столь резко, как при гриппе, в клинической картине доминирует катаральный синдром: при аденовирусных заболеваниях это фаринго-конъюнктивит (боль или першение в горле, резь в глазах, слезо- или гноетечение, кашель нередко продуктивный), при парагриппе – ларингит (осиплость голоса, сухой кашель, у детей возможен круп), при респираторно-синцитиальной инфекции – бронхит и/или бронхолит (частый навязчивый кашель в течение длительного времени, бронхообструктивный синдром) [9, 11, 16].

Практическому врачу поставить точный этиологический диагноз (грипп или та или иная конкретная ОРВИ) зачастую чрезвычайно трудно из-за сходства клинических проявлений этих заболеваний, отсутствия патогномичных симптомов, а также из-за нередкого сочетания у одного и того же больного нескольких ОРВИ одновременно (микст-инфекция).

Вследствие этого зачастую, особенно в амбулаторных условиях, устанавливается клинический диагноз ОРВИ без этиологической расшифровки, и поэтому в распоряжении практических врачей должны быть препараты, одинаково эффективные для профилактики и лечения как гриппа, так и других ОРВИ.



Кагоцел® – выбор специалистов!¹

- **Кагоцел®** эффективен при приеме вплоть до четвертого дня от начала появления первых симптомов ОРВИ и гриппа.
- По результатам наблюдательного международного исследования «Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике FLU-EE» с участием 18 946 пациентов из 262 медицинских центров России, Армении, Молдовы, Грузии противовирусный препарат **Кагоцел®** показал высокую эффективность вне зависимости от времени назначения терапии и тяжести течения ОРВИ и гриппа при высоком профиле безопасности².
- **Кагоцел®** быстро улучшает самочувствие и сокращает продолжительность клинических симптомов гриппа и ОРВИ вне зависимости от этиологии заболевания.
- **Кагоцел®** входит в СТАНДАРТЫ МИНЗДРАВА РФ по оказанию специализированной медицинской помощи при гриппе средней и тяжелой степени тяжести³.
- Профилактический 4-недельный курс приема **Кагоцела** способствует снижению частоты возникновения ОРВИ и гриппа в 3 раза, а также достоверно снижает число осложнений в 5 раз⁴.
- **Кагоцел®** имеет высокий профиль безопасности.

Современный противовирусный препарат для взрослых и детей с 3 лет

¹ По результатам голосования российских врачей в рамках премии Russian Pharma Awards 2016 Кагоцел® – самый назначаемый препарат при профилактике и лечении ОРВИ и гриппа; по результатам голосования специалистов аптечной индустрии в рамках премии «Зеленый крест 2015» Кагоцел® – лучший безрецептурный препарат.

² Фазылов В.Х. с соавт. Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике: результаты многоцентрового международного наблюдательного исследования FLU-EE // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88. – № 11. – С. 68–75. ³ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 ноября 2012 г. № 724н, № 842н. ⁴ Лыткина И.Н., Малышев Н.А. Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций среди эпидемиологически значимых групп населения // Лечащий врач. – 2010. – № 10. – С. 66–69.



ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС»
125252, Москва, ул. Авиаконструктора
Микояна, д. 12. www.kagocel.ru
Тел./факс: +7 (495) 741-49-89.
Рег. уд. Р N002027/01 от 19.11.2007.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Общеизвестна возможность тяжелого течения гриппа с летальным исходом, однако в последние годы мы наблюдали у взрослых случаи смерти и от других ОРВИ (аденовирусного заболевания, парагриппа, респираторно-синциальной инфекции), протекавших в виде как моно-, так и микст-инфекции. О тяжести смешанных респираторных инфекций свидетельствуют и данные литературы [1, 3, 9].

Все вышеизложенное аргументирует необходимость проведения эффективной профилактики и этиотропной терапии не только гриппа, но и других ОРВИ.

Лабораторные методы (в т. ч. такие современные, как ИФА, ПЦР) верификации возбудителей ОРВИ разработаны, однако большинству ЛПУ они пока недоступны. Вместе с тем этиотропная и патогенетическая терапия при гриппе и ОРВИ в ряде случаев носит характер неотложной и должна начинаться до точной этиологической расшифровки.

Критерии выбора противовирусного препарата при гриппе и ОРВИ:

- универсальность действия,
- возможное сочетание противовирусного и иммуномодулирующего эффекта,
- отсутствие токсичности,
- минимум побочных эффектов,
- отсутствие резистентности вирусов к препарату,
- пероральный прием (амбулаторно),
- ценовая доступность.

Каждый врач сталкивается с проблемой выбора конкретного препарата или препаратов при возникновении необходимости медикаментозного вмешательства для решения проблем пациента с гриппом и другими ОРВИ. Несмотря на различные этиологические агенты – возбудители ОРВИ, механизмы противостояния вирусу в организме человека универсальны. Общность патогенетических механизмов обуславливает поиск и выбор препарата с универсальным действием при ОРВИ, независимо от вида возбудителя.

В настоящее время для лечения гриппа и других ОРВИ рекомендуются противовирусные препараты нескольких групп, а также отдельные препараты, среди которых:

- ингибиторы нейраминидазы (Осельтамивир, Занамивир и др.),
- интерфероны (Гриппферон, Офальмоферон и др.),
- индукторы интерферонов (Циклоферон, Тилорон, Кагоцел и др.),
- Умифеновир (Арбидол),
- Ингавирин, Анаферон, Эргоферон, Триазавирин.

Применявшиеся до недавнего времени для лечения гриппа А блокаторы ионного канала (Ремантадин, Альгирем) назначать не следует, это терапевтическая ошибка, т. к. подавляющее большинство циркулирующих в настоящее время штаммов вирусов гриппа к ним резистентны, а на возбудителей других ОРВИ они не действуют вовсе.

Ингибиторы нейраминидазы (Осельтамивир, Занамивир) эффективны для лечения гриппа при назначении не позднее 48 ч от начала клинических симптомов заболевания, но не применяются для лечения других ОРВИ, т. к. обладают селективным действием только на нейраминидазу вируса гриппа [22–26]. В отношении Занамивира

(Реленза) следует также отметить, что препарат не пригоден для широкого использования в клинической практике, т. к. может применяться только в виде ингаляций, что неприемлемо для детей дошкольного возраста и пожилых пациентов. Кроме того, возможен целый ряд нежелательных реакций, включая бронхоспазм и отек гортани. Производящиеся за рубежом ингибиторы нейраминидазы (Тамифлю, Реленза) отличаются высокой стоимостью.

В арсенале российских врачей недавно появился первый отечественный осельтамивир, аналог препарата Тамифлю – Номидес, который рекомендован для лечения гриппа у взрослых и детей старше 3-х лет.

Применение интерферонов (ИФН) при ОРВИ (включая грипп) обосновано полученными в ходе научных исследований данными о тормозящем влиянии вирусов гриппа (точнее, его белка NS1), адено- и РС-вирусов на продукцию ИФН инфицированными клетками, что приводит к распространению инфекции и усугублению тяжести заболевания.

К новому поколению лекарственных средств относятся индукторы интерферонов (ИИ), обладающие не только широкими противовирусными свойствами, но и иммуномодулирующим эффектом [7, 9, 10, 12].

В отличие от ингибиторов нейраминидазы и экзогенных интерферонов, ИИ имеют ряд преимуществ: они слабоаллергенны, не приводят к образованию в организме пациента антител к ИФН, и – что очень важно – стимулируют пролонгированную выработку организмом собственного ИФН, достаточного для достижения терапевтического и профилактического эффектов. Причем процесс этот более физиологичный, чем постоянное введение больших доз ИФН, которые к тому же быстро выводятся из организма и угнетают образование аутологических интерферонов по принципу отрицательной обратной связи. Кроме того, ИИ хорошо сочетаются с антибиотиками (при наличии показаний к их применению), иммуномодуляторами, противовирусными и симптоматическими средствами, используемыми в комплексной терапии гриппа и других ОРВИ. К ИИ не формируется вирусной резистентности.

Среди ИИ рядом преимуществ обладает отечественный препарат Кагоцел, который с успехом используется более 10 лет для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ как у взрослых, так и у детей [5, 6, 8, 9, 12, 13].

Кагоцел вызывает образование в организме так называемого позднего интерферона, являющегося смесью α - и β -интерферонов, обладающих высокой противовирусной активностью в отношении возбудителей ОРВИ, включая вирус гриппа.

Первые многоцентровые рандомизированные слепые плацебо-контролируемые клинические исследования эффективности и безопасности применения препарата Кагоцел у взрослых при лечении гриппа и других ОРВИ (этиологически расшифрованных) были проведены в 2000–2003 гг. на клинических базах ведущих НИИ страны. Установлен выраженный терапевтический эффект Кагоцела как при гриппе, так и при других ОРВИ (сокращение продолжительности лихорадочного периода, более быстрое исчезновение симптомов интоксикации и ката-

рального синдрома и т. д.), отсутствие побочных и токсических реакций, иммунодепрессивного влияния на показатели гуморального и клеточного иммунитета [11–13, 16].

Полученные результаты в ходе дальнейших исследований свидетельствуют о высокой эффективности Кагоцела при лечении больных гриппом, вызванным вирусами А и В, а также при других ОРВИ (парагрипп I, II и III типов, аденовирусная инфекция, РС-вирусная инфекция). Все это позволило рекомендовать Кагоцел в качестве противовирусного препарата при гриппе и других ОРВИ у взрослых и детей с 3-х лет, а также использовать его в комплексном лечении при вторичных бактериальных осложнениях, развившихся на фоне вирусной инфекции [10–12, 16].

Кагоцел имеет ряд преимуществ по сравнению с другими аналогичными препаратами, применявшимися прежде: наилучший профиль безопасности, удобство применения, отсутствие побочных реакций.

Для повседневной клинической практики существенно, что, *в отличие от других противовирусных препаратов, Кагоцел эффективен даже при относительно позднем применении – вплоть до 4-го дня от начала болезни.*

Кагоцел с успехом применялся и применяется для лечения больных с различными ОРВИ, включая грипп (в т. ч. пандемический), как в амбулаторной клинической практике, так и в стационарах [18, 19].

Противовирусный препарат Кагоцел включен в стандарты МЗ РФ лечения среднетяжелых и тяжелых форм гриппа у взрослых, а также в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов России и федеральный резервный запас.

Кагоцел в качестве противовирусного препарата указан в последних рекомендациях по диагностике и лечению гриппа у взрослых больных [14].

Применение Кагоцела соответствует всем вышеприведенным критериям выбора противовирусного препарата при гриппе и ОРВИ.

Одним из неоспоримых достоинств Кагоцела является универсальность его действия при ОРВИ, включая грипп, и возможность, таким образом, назначать препарат без лабораторной верификации этиологического агента.

Общепризнанно, что доказанная эффективность в реальной, рутинной практике для врача должна иметь большее значение, чем эффективность, продемонстрированная в чистых клинических исследованиях.

В 2013–2016 гг. было проведено неинтервенционное наблюдательное исследование FLU-EE «Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике». Впервые в условиях амбулаторной практики проанализировано лечение ОРВИ и гриппа у 18 946 пациентов из 262 медицинских центров нескольких стран (России, Армении, Молдовы, Грузии). Показана в динамике эффективность препарата Кагоцел при разной степени тяжести заболевания (будь то грипп или иная ОРВИ) вне зависимости от времени назначения терапии, в т. ч. у лиц пожилого возраста, что выражается в улучшении клинической картины заболевания, сокращении числа пациентов с осложнениями, требующими назначения системных антибиотиков, на 50%, ускорении регресса симптомов и сроков выздоровления. Важно отметить подтвержденный и в этом исследовании высокий уровень безопасности препарата [20, 21].



ЛИТЕРАТУРА

- Бургасова О.А., Краева Л.А., Петрова И.С., Келли Е.И. Случай тяжелого течения смешанной респираторно-вирусной инфекции (грипп А (H1N1)+RS-вирусная), осложненной внебольничной пневмонией, вызванной *Streptococcus equi*. *Инфекционные болезни*. 2015, 13(1): 71–74.
- Бюллетень Всемирной организации здравоохранения, выпуск № 211, март 2014 г.
- Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика. Под ред. академика РАМН, проф. О.И. Киселева, д.м.н. Л.М. Цыбаловой, академика РАМН, проф. В.И. Покровского. М.: Медицинское информационное агентство, 2012, 496 с.
- Деева Э.Г. Грипп. На пороге пандемии: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008, 208 с.
- Действие препарата Кагоцел на инфекционные свойства вируса гриппа A/V – Moscow/01/2009 (H1N1) swL в культурах клеток. ГУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН. М., 2009. Отчет.
- Ершов Ф.И. Антивирусные препараты (2-е издание). Справочник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006, 312 с.
- Ершов Ф.И., Киселёв О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа. 2005, 368 с.
- Изучение вирус-ингибирующей активности Кагоцела в комбинации с арбидолом в отношении вируса гриппа H1N1. НИИ гриппа СЗО РАМН. СПб., 2009. Отчет о НИР.
- Кареткина Г.Н. Грипп и ОРВИ: лечение и профилактика в наступившем эпидемическом сезоне 2015–2016 гг. *Лечащий врач*, 2015, 11: 46–50.
- Лыткина И.Н. Применение индукторов интерферонов в профилактике гриппа и острых респираторных вирусных инфекций. *Лечащий врач*, 2006, 9: 88–89.
- Максакова В.Л., Васильева И.А., Ерофеева М.К. Применение препарата Кагоцел для лечения и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. *Медлайн-экспресс*, 2009, 1: 42–45.
- Малышев Н.А., Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Ершов Ф.И. Современные подходы к повышению эффективности терапии и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. *Consilium medicum*, 2005, 7(10): 831–835.
- Меркулова Л.Н., Колобухина Л.В., Кистенева Л.Б. и др. Терапевтическая эффективность Кагоцела при лечении больных неосложненным гриппом и гриппом, осложненным ангиной. *Клин. фармакология и терапия*, 2002, 11(5): 21–23.
- Рекомендации по диагностике и лечению гриппа у взрослых больных (с моделями пациентов). *Современная медицина: избранные вопросы*, 2015, 1: 2–56.
- Фазылов В.Х., Ситников И.Г., Силина Е.В. и др. Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике (результаты многоцентрового международного наблюдательного исследования FLU-EE). *Тер. архив*, 2016, 88(11): 1–8.
- Харламова Р.С., Учайкин В.Ф., Безза С.Л. и др. Клиническая эффективность Кагоцела при ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеитом у детей. *Детские инфекции*, 2008, 4: 28–35.
- Ющук Н.Д., Бокова Н.О., Дудина К.Р. и др. Клинико-лабораторная характеристика больных гриппом среднетяжелого течения, вызванным разными типами/субтипами вируса в эпидсезоны 2009–2013 гг. *Лечащий врач*, 2014, 11: 37–42.
- Бабаченко И.В., Шарипова Е.В., Беликова Т.Л. Подходы к терапии ОРВИ у детей в стационаре и поликлинике. *Медицинский Совет*, 2017, 1: 46–51.
- Савенкова М.С., Исаева Е.И., Карашкина О.В., Шабат М.Б., Красева Г.Н., Абрамова Н.А., Красева Т.Е., Душник Р.В. Анализ сравнительного лечения ОРВИ в эпидсезоны 2015–2016 гг. на основе результатов мультиплексной ПЦР-диагностики в условиях амбулаторной практики. *Фарматека*, 2017, 1: 38–45.
- Фазылов В.Х., Ситников И.Г., Силина Е.В., Шевченко С.Б., Можина Л.Н., Замятин Л.Л., Еганян Г.А., Гроппа Л.Г., Корсантия Б.М. Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике (результаты многоцентрового международного наблюдательного исследования FLU-EE). *Терапевтический архив*, 2016, 11: 61–68.
- Фазылов В.Х., Ситников И.Г., Малышев Н.А., Силина Е.В., Шевченко С.Б., Еганян Г.А., Корсантия Б.М., Гроппа Л.Г. Влияние противовирусной терапии на частоту развития бактериальных осложнений и назначения антибактериальных препаратов для системного использования у пациентов с ОРВИ и гриппом (результаты когортного международного наблюдательного исследования FLU-EE). *Антибиотики и химиотерапия*, 2016, 61(11–12): 21–29.
- Beale J, Jayaraman A, Jackson DJ et al. Rhinovirus-induced IL-25 in asthma exacerbation drives type 2 immunity and allergic pulmonary inflammation. *Science Translational Medicine*, 2014 Oct, 6: 256.
- Madud M, Cukrendall S, Blumentals WA. Influence of Oseltamivir Treatment on the Risk of Stroke after Influenza Infection. *Cardiology*, 2008, 113: 98–107.
- Pirall A, Moreno A, Orlandi M et al. Swine influenza A(H3N2) virus infection in immunocompromised man, Italy, 2014. *Emerging Infect. Dis.*, 2015, 21(7): 1898–1191.
- Smith JR, Ariano RE, Toovey SJ. The use of antiviral agents for the management of severe influenza. *Crit. Care Med.*, 2010, 3(38): 31–39.
- Xingwang L, Yelong S et al. Clinical and epidemiologic characteristics of 3 early cases of influenza A pandemic (H1N1) 2009 virus infection, Peoples Republic of China, 2009. *Emerging Infect. Dis.*, 2009, 15(9): 1418–1422.
- <http://www.cdc.gov>.
- <http://rosпотребнадзор.ru/news>.
- <http://www.who.int/ru>.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ

К ТЕРАПИИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются самыми распространенными заболеваниями в мире. К ОРВИ, включая грипп, относят группу инфекционных заболеваний респираторного тракта, имеющих вирусную этиологию и преимущественно воздушно-капельный путь передачи. ОРВИ и грипп проявляются многообразием респираторных симптомов. Одним из правил медицины является получение желаемого эффекта при минимальном количестве назначаемых средств. Однако пациент вынужден принимать целый ряд средств, направленных на купирование кашля, насморка, головной боли, снижение температуры, а также противовирусные, антигистаминные и другие препараты. На фоне такой полипрагмазии рационально использование комбинированных лекарственных средств.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, фармакотерапия, комбинированные лекарственные средства, ТераФлю.

ORLOVA N.V., MD, Prof., CHUKAEVA I.I., MD, Prof.

Pirogov Russian National Research Medical University

MODERN APPROACHES TO THERAPY OF ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS OF THE UPPER RESPIRATORY TRACT

Acute respiratory viral infection (ARVI) are the most common diseases in the world. Acute respiratory viral infections (ARI), including influenza, include a group of infectious diseases of the respiratory tract with a viral etiology and are predominantly airborne transmission. SARS and flu are manifested in the diversity of respiratory symptoms. One of the rules of the medicine is the desired effect with a minimum number of indicated drugs. However, the patient is forced to administer a number of drugs aimed at the relief of coughing, running nose, headache, decrease in temperature, as well as antiviral, antihistamine and other medications. On the background of such polypharmacy use of combined drugs is reasonable.

Keywords: acute respiratory viral infections, pharmacotherapy, combination medications, Theraflu.

Ежегодно в России ОРВИ заболевают до 40 млн человек – это около 90% всех регистрируемых инфекционных патологий. В среднем за год на одного взрослого приходится 3–4 случая заболевания ОРВИ. К сожалению, разнообразие вирусов таково, что, переболев заболеванием, вызванным одним из вирусов ОРВИ, человек остается подверженным инфицированию другими вирусами.

К ОРВИ, включая грипп, относят группу инфекционных заболеваний респираторного тракта, имеющих вирусную этиологию и преимущественно воздушно-капельный путь передачи.

Наиболее распространенными возбудителями ОРВИ являются вирусы гриппа, парагриппа, риновирусы, аденовирусы, энтеровирусы, респираторно-синцитиальный вирус, коронавирусы, пикорнавирусы и др. Несмотря на такое разнообразие вирусов, их обобщает тропность к тканям респираторного тракта, цикличность заболевания и сходная клиническая картина.

Источником инфекции служит человек с манифестной или стертой формой ОРВИ, которые наиболее опасны в первые дни заболевания. Распространение инфекции происходит воздушно-капельным путем и часто через предметы обихода. При аденовирусной инфекции возможен также водный путь передачи. Вирусы способны

сохранять жизнеспособность в окружающей среде достаточно длительное время. Так, инфекционные свойства вируса гриппа сохраняются в воздухе помещений в течение 2–9 ч, на бумаге, картоне, тканях – 8–12 ч, на металлических предметах и пластмассе – 24–48 ч.

Входными воротами инфекции является респираторный тракт (место первичной локализации инфекции и развития патологического процесса). Внутриклеточное размножение вирусов приводит к гибели и отторжению клеток, что клинически проявляется катаральным воспалением дыхательных путей. Патологический процесс развивается быстро. Вирус из мест первичной локализации попадает в кровь (стадия вирусемии), появляются признаки интоксикации. Вирусы подавляют двигательную активность мерцательного эпителия, угнетают клеточный и гуморальный иммунитет, тем самым нарушая неспецифическую резистентность организма. Это может привести к присоединению вторичной бактериальной инфекции с последующим развитием осложнений.

Клиническая картина различных ОРВИ имеет свои особенности. Аденовирусная инфекция проявляется ринофаринготонзиллитом, фарингоконъюнктивальной лихорадкой, вирусной пневмонией, эпидемическим кератоконъюнктивитом, лимфаденопатией шейных и подчелюстных л/у. Инкубационный период составляет в

среднем 6 дней, при фарингоконъюнктивальной лихорадке – 2–3 дня, при эпидемическом кератоконъюнктивите – от 3 до 22 дней. Начало болезни постепенное с последовательным появлением клинических симптомов. Интоксикация умеренно выражена, температура, как правило, субфебрильная, однако при фарингоконъюнктивальной лихорадке температура может достигать 39–40 °С, принимая затяжное течение. При фекально-оральном пути инфицирования происходит поражение слизистой кишечника с клиническими проявлениями диспепсии. Среди осложнений аденовирусной инфекции выделяют стенозирующий ларинготрахеит, бронхит, пневмонию. Аденовирусы могут длительное время персистировать в клетках миндалин, обуславливая хроническую форму тонзиллита.

При парагриппе инкубационный период составляет от 2 до 7 дней. Начало болезни постепенное. Отмечается слабо выраженная интоксикация, субфебрильная температура в течение 2–3 дней. На первое место выступают катаральные симптомы: затрудненное носовое дыхание, выделения из носа серозного или серозно-слизистого характера, умеренно выражен фарингит. Одним из типичных симптомов парагриппа является ларингит, сопровождающийся болью в горле, сухим грубым кашлем, охриплостью голоса. Среди осложнений возможны бронхит, пневмония, гипоксия, асфиксия, развитие отека мозга. У детей вирус парагриппа может вызывать стенозирующий ларинготрахеит (ложный круп).

Респираторно-синцитиальный вирус: инкубационный период продолжается 4–5 дней. Начало заболевания острое или постепенное. Интоксикация умеренно выражена. Преобладают катаральные симптомы: назофарингит, ларингит, наиболее частый симптом в первые дни болезни – непродуктивный приступообразный мучительный кашель. Возможные осложнения РС-вируса: бронхиты, бронхиолиты, пневмония, апноэ, круп, гепатоспленомегалия, отит. Респираторно-синцитиальные вирусы могут являться пусковым моментом для развития аллергической реакции с последующим развитием бронхиальной астмы.

Инкубационный период риновирусной инфекции продолжается 1–2 дня. Длительность заболевания от 4 до 9 дней. Интоксикация умеренная или отсутствует. Температура повышается редко и не превышает субфебрильных значений. Заболевание начинается с легкого недомогания и познабливания, затем присоединяются инъекция сосудов склер, боль в горле, возможно кратковременное снижение слуха, увеличение подчелюстных лимфатических узлов. Типичные симптомы риновирусной инфекции: заложенность носа, нарушение обоняния и вкуса, чихание, обильная ринорея. Осложнения: обострение хронических легочных заболеваний, отиты, синуситы.

Заболевания, обусловленные коронавирусами, могут быть ограничены внутрисемейными или внутрибольничными вспышками. Температура редко повышается до субфебрильных значений. Интоксикация слабовыражена. Продолжительность заболевания – 7 дней. Основные

клинические проявления: обильная ринорея, головная боль, кашель, фарингит. Осложнения коронавирусной инфекции чаще развиваются у детей: бронхиты, пневмонии, лимфаденит шейных узлов.

Грипп является наиболее тяжелым заболеванием, относящимся к респираторным вирусным инфекциям. Инкубационный период короткий – от нескольких часов до 1–1,5 сут.

Начало болезни острое. Ведущим клиническим симптомом является интоксикация: сильная головная боль, головокружение, боль в глазных яблоках, миалгии, артралгии. При гриппе А (H1N1) первым симптомом может быть кашель, который появляется до подъема температуры. Отмечаются озноб, быстрое развитие клинических симптомов лихорадки, которая достигает своего максимума (39–40 °С) уже в 1-е сут. Средняя длительность лихорадочного периода составляет около 4 сут. Снижается температура тела критически или ускоренным лизисом. Характерен внешний вид больного – цианоз, гиперемия и одутловатость лица, сосуды склер инъекцированы, гиперемия конъюнктив. Катаральные явления в виде ринита, заложенности носа, сухого кашля являются постоянными симптомами гриппа, но бывают умеренными и возникают к концу первых суток. Характерна диффузная гиперемия слизистой оболочки мягкого неба, дужек, задней стенки глотки, у трети больных отмечается выраженный цианотичный оттенок. Один из важных симптомов гриппа – трахеит.

В среднем за год на одного взрослого приходится 3–4 случая заболевания ОРВИ. К сожалению, разнообразие вирусов таково, что, переболев заболеванием, вызванным одним из вирусов ОРВИ, человек остается подверженным инфицированию другими вирусами

При выраженной интоксикации может развиваться геморрагический синдром, который проявляется в виде носовых кровотечений, точечных кровоизлияний на коже и слизистых оболочках, микрогематурии.

При гриппе возможно появление симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта: тошноты, рвоты, жидкого учащенного стула.

Диапазон клинических проявлений со стороны нервной системы достаточно широк: от легких функциональных расстройств до серозных менингитов и тяжелых менингоэнцефалитов. Функциональные расстройства имеются даже при легких формах болезни и проявляются вегетативно-сосудистыми расстройствами, лабильностью сосудистого тонуса, внутричерепной гипертензией.

В периферической крови при неосложненном гриппе отмечается лейкопения, которая наиболее выражена на 3–4-й день болезни. Другие показатели, как правило, соответствуют нормальным значениям, отмечаются лишь небольшие моноцитоз и эозинопения. При присоединении осложнений появляется лейкоцитоз, нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом.

При гриппе возможно развитие осложнений со стороны различных органов и систем. От вирус-ассоциированных осложнений ежегодно в мире умирают от 250 000 до 500 000 человек. Наибольшее число осложнений обусловлено вирусом гриппа:

- Респираторные: острый бронхит (20–30%), круп (5–15% среди госпитализированных), острый средний отит (35% среди госпитализированных детей).
- Пневмонии: первичная (2–5%), вторичная бактериальная (4% среди госпитализированных пожилых людей).
- Сердечно-сосудистые: сердечная недостаточность, миокардит и перикардит, кровоизлияние в сердечную мышцу и другие органы.
- Неврологические: вирусный энцефалит, энцефаломиелит.
- Синдром Рейе: энцефалопатия + жировая дистрофия печени (чаще у детей 5–14 лет; данное осложнение связывают с приемом салицилатов, частота – от 0,2 до 4,0 на 100 тыс. инфекционных больных).
- Почечные (нефрит).
- Гастроинтестинальные.
- Офтальмологические.
- Инфекционно-токсический шок.
- Геморрагический шок.
- Рабдомиолиз.

Кроме того, грипп способен обострять течение других сопутствующих заболеваний, что чрезвычайно опасно для людей с хронической патологией сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, поджелудочной железы, центральной нервной системы и др. Особенно опасен грипп для людей пожилого возраста, новорожденных и беременных. У многих пациентов, переболевших ОРВИ, сохраняется синдром поствирусной астении, который может развиваться у 65% больных и продолжаться в течение одного-двух месяцев после выздоровления.

Группы высокого риска осложнений и смертности от гриппа (рекомендации ВОЗ)

1. Лица, находящиеся в домах престарелых.
2. Пожилые лица с хроническими заболеваниями.
3. Лица старше 65 лет независимо от наличия хронических заболеваний.
4. Дети от 6 мес. и взрослые с хроническими заболеваниями.
5. Лица, часто контактирующие с вышеуказанными категориями лиц, в том числе медицинский персонал и члены их семей.

Особенности течения и клинических проявлений респираторных вирусных инфекций, характерный эпидемиологический сезон для каждого вируса, позволяют провести дифференциальную диагностику (табл. 1).

В осеннее-зимний период отмечается подъем заболеваемости ротавирусной инфекции, что совпадает с эпидемическим сезоном ОРВИ, в т. ч. гриппа. Ротавирусная инфекция не относится к ОРВИ, однако имеет много общих клинических признаков, что вызывает необходимость проведения дифференциальной диагностики. Наряду с поражением ЖКТ, при ротавирусной инфекции у 70% больных наблюдаются симптомы, схожие с ОРВИ: лихорадка, ринорея, боль в горле, кашель. У детей возможны явления фаринготрахеита. При осмотре могут выявляться: гиперемия зева и миндалин, зернистость и отечность задней стенки глотки, увеличение миндалин и шейных лимфоузлов, конъюнктивит. В то же время при гриппе А(Н1N1), аденовирусной инфекции и коронавирусной инфекции возможна диарея. Диагноз ротавирусной инфекции подтверждается вирусологическими и иммунологическими исследованиями.

Лечение. Первой задачей врача является решение вопроса: нуждается ли больной в госпитализации или может быть оставлен для лечения в домашних условиях?

Таблица 1. Дифференциальная диагностика ОРВИ

Показатель	Грипп	Парагрипп	Аденовирус	РС-вирус	Риновирус
Подъем заболеваемости	зима	осень, зима	осень-зима-весна	зима, весна	осень, весна
Начало заболевания	внезапное, интоксикация, лихорадка	постепенное	острое	чаще острое	острое
Температура	более 38,0 °С	более 38,0 °С	более 38,0 °С	менее 37,5 °С	менее 37,5 °С
Интоксикация	выраженная	умеренная	умеренная или выраженная	умеренная	слабая
Поражение респираторного тракта	трахеит	ларингит	фаринготрахеит	бронхит, бронхиолит, пневмония	ринит
Кашель	сухой надсадный	сухой, лающий, хриплый	влажный	сухой с приступами удушья	редко
Гиперемия глотки	яркая	слабая	яркая, увеличение миндалин	слабая	слабая
Лимфаденит	отсутствует	отсутствует	полиаденит	редко, шейный, подчелюстной	отсутствует
Особенности клиники	сильная головная боль, миалгии, артралгия	возможна осиплость голоса	возможен конъюнктивит, может быть диарея, увеличение печени	возможен астматический синдром	резко выраженная ринорея

Критерии госпитализации

1. Тяжелое состояние больного, обусловленное интоксикацией (гипертермия, геморрагический синдром, спутанность сознания, менингизм, бред, гипоксия, нарушение ритма сердечных сокращений, бледность кожи, уменьшение диуреза, тошнота, рвота).
2. Осложненные формы гриппа (наличие симптомов дыхательной недостаточности и/или отека легких, кровохарканье, бронхообструктивный синдром, острый отечный ларингит, пневмония, острое воспаление придаточных пазух носа).
3. Больные из группы риска неблагоприятного развития болезни:
 - дети младше 2 лет;
 - беременные на любом сроке беременности;
 - лица с хроническими заболеваниями легких (бронхиальная астма, ХОБЛ);
 - лица с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (пороки, ИБС с признаками сердечной недостаточности);
 - лица с нарушениями обмена веществ (сахарный диабет, ожирение 2–3-й степени);
 - лица с хронической болезнью почек, хронической болезнью печени, с определенными неврологическими состояниями (включая нейромускульные, нейрокогнитивные нарушения, эпилепсию), гемоглобинопатиями или угнетенным иммунным состоянием, либо по причине первичных иммуносупрессивных состояний, таких как ВИЧ-инфекция, либо в связи с вторичными иммунодефицитными состояниями вследствие приема иммуносупрессорных медикаментов или злокачественных новообразований.
 - дети, получавшие аспирин для лечения хронического заболевания;
 - лица в возрасте 65 лет и старше.

Эпидемиологические показания для госпитализации:

1. Больные из организованных, закрытых коллективов: военнослужащие, учащиеся интернатов, студенты, проживающие в общежитиях, при невозможности их изоляции от окружающих по месту жительства.
2. Невозможность постоянного медицинского наблюдения. Если больной остается дома, следует учитывать, что его местопребывание становится первичным очагом инфекции. Лечащему врачу в этих условиях предстоит решать 3 принципиальные задачи:
 - организовать проведение противоэпидемических мероприятий вокруг больного;
 - обеспечить раннее этиотропное лечение пациента и экстренную профилактику лиц, находящихся с ним в тесном контакте;
 - назначить больному симптоматическое лечение.

Необходимо строго ограничить доступ к больному. Лиц, тесно соприкасающихся с больным ОРВИ, защищают с помощью марлевых респираторов. Предметы быта и обстановки, окружающие больного, подвергают текущей дезинфекции. Ежедневно проводят влажную уборку помещений с применением 0,5%-ного раствора хлорамина; рекомендуют проветривание помещений 2–3 раза в день.

Непременным условием является соблюдение постельного режима в течение всего лихорадочного периода и интоксикации. Через 3 дня после нормализации температуры тела и исчезновения интоксикации назначают полупостельный режим. Пациентам рекомендуется соблюдение диеты. Для уменьшения интоксикации показано введение достаточного количества жидкости (1500–1700 мл) и витаминов (особенно аскорбиновой кислоты). Положительное значение оказывает одновременное насыщение диеты продуктами, богатыми витаминами Р (черноплодная рябина, шиповник, черная смородина, лимоны и др.). В первые дни болезни калорийность рациона снижают до 1600–1800 ккал. Назначают частый прием пищи (6–7 раз в сутки), преимущественно в жидком и в хорошо измельченном виде.

У многих пациентов, переболевших ОРВИ, сохраняется синдром послевиральной астении, который может развиваться у 65% больных и продолжаться в течение одного-двух месяцев после выздоровления

Успех терапии во многом обусловлен наиболее ранним началом лечения. Терапия гриппа и ОРВИ должна быть комплексной, адекватной этиологии и тяжести течения заболевания и направленной на все звенья патогенеза этого широко распространенного и нередко тяжелого заболевания. Особые требования должны предъявляться к этиотропным и патогенетическим средствам для лечения гриппа и ОРВИ.

Все препараты, применяемые в лечении ОРВИ, условно можно разделить на противовирусные (табл. 2) и симптоматические средства. Лечение гриппа обязательно должно проводиться противовирусными препаратами.

Блокаторы М2-каналов – ремантадин и амантадин – являются препаратами первого поколения. В настоящее время к данному классу препаратов у большинства штаммов вируса гриппа выработалась резистентность. Поэтому данная группа противовирусных препаратов малоэффективна при лечении гриппа. При других ОРВИ из противовирусных препаратов рекомендуется применение имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты и умифеновира, рекомендованы в лечении препараты интерфероны и индукторы интерферонов.

Среди населения повсеместно распространена температурофобия, когда температуру пытаются снизить во что бы то ни стало. Жаропонижающие средства необходимо назначать при подъеме температуры выше 38,5 °С. Лихорадка развивается при большинстве ОРВИ, ее функция – защитная, связанная со стимуляцией иммунной системы, снижением способности к размножению многих микроорганизмов. При температуре выше 39,5 °С могут возникнуть отрицательные эффекты лихорадки (повышение потребления кислорода, усиление потерь жидкости, дополнительная нагрузка на легкие, сердце). Снижение температуры жаропонижающими средствами не должно иметь целью нормализацию температуры, обычно доста-

точно снизить ее на 1–1,5 °С. Наиболее безопасным жаропонижающим препаратом является парацетамол, в случаях когда нужно достичь и противовоспалительного эффекта, назначают ибупрофен.

По показаниям назначают местные антибактериальные средства, противовоспалительные и муколитические средства. При необходимости используют местные сосудосуживающие препараты: предпочтителен спрей, а не капли, наличие дозатора и меньшая концентрация (0,05 вместо 0,1%) помогают избежать побочных эффектов.

В качестве антиоксидантной терапии рекомендуется назначение флавоноидов и витаминов. Симптоматически при кашле могут быть назначены противокашлевые и отхаркивающие препараты. При наличии сопутствующих заболеваний необходимо учитывать побочные эффекты лекарственных препаратов и их взаимодействие. Так, лекарственные средства, содержащие фенилпропаноламин и псевдоэфедрин, противопоказаны при артериальной гипертензии (АГ) и других сердечно-сосудистых заболеваниях, гипертиреозе, сахарном диабете. Они существенно увеличивают риск геморрагического инсульта. В 2001 г. эти препараты решением Фармкомитета переведены из ряда безрецептурных в рецептурные. Единственным безрецептурным препаратом является фенилэфрин, он не повышает АД, не вызывает нарушений ритма и не оказывает стимулирующего действия на ЦНС (бессонница, беспокойство, тремор).

Одним из правил медицины является получение желаемого эффекта при минимальном количестве назначаемых средств. Однако в связи с многообразием респираторных симптомов, сопровождающих ОРВИ, пациент

вынужден принимать целый ряд средств, направленных на купирование кашля, насморка, головной боли, снижение температуры, а также противовирусные, антигистаминные и другие препараты. На фоне такой полипрагматии рационально использование комбинированных лекарственных средств. Одним из таких препаратов, эффективно зарекомендовавших себя в терапии ОРВИ, является препарат ТераФлю. В состав трехкомпонентного препарата ТераФлю входят парацетамол 325 мг, фенирамина малеат 20 мг, фенилэфрина гидрохлорид 10 мг. Парацетамол влияет на процессы терморегуляции на уровне гипоталамуса, а также блокирует болевые сигналы в головном мозге. Парацетамол обладает антипиретической активностью, болеутоляющим и противовоспалительным действием. Обезболивающий эффект парацетамола наступает через полчаса, жаропонижающий – через два часа после приема препарата. Преимуществом парацетамола являются менее выраженные побочные эффекты в сравнении с препаратами аналогичного действия (НПВП, ненаркотические анальгетики), что позволяет применять его и в педиатрической практике. При этом важно правильно соблюдать рекомендованные дозировки. Так, для детей в возрасте 6–12 лет можно применить Колдрекс Джуниор, а для снижения жара и боли у детей с 3 месяцев – Детский Панадол.

В процессе воспаления при ОРВИ активно участвует гистамин. Гистамин не только является медиатором аллергических реакций немедленного типа, но и биологически активным веществом, активно участвующим в воспалении. Гистамин повышает проницаемость сосудистой стенки, усиливает развитие отека, расширяет артериолы, повышает вязкость крови. С действием гистамина связывают такие симптомы ОРВИ, как ринорея, отечность слизистых, чиханье. Фенирамина малеат блокирует гистаминовые и мускариновые рецепторы. Препарат обладает выраженным противоаллергическим, сосудосуживающим и слабо выраженным седативным действием, уменьшает явления экссудации, заложенность носа. Благодаря своим свойствам фенирамин входит в состав комплексных препаратов, применяемых при простудах, а также используется в лечении поллинозов, сенной лихорадки и других аллергических заболеваний. Таким образом, ТераФлю при наличии в своем составе фенирамина эффективно купирует симптомы ОРВИ, а также, обладая антигистаминным действием, может эффективно применяться у больных ОРВИ с сопутствующими аллергическими заболеваниями, предотвращая их обострения.

Фенилэфрина гидрохлорид – лекарственный препарат, относится к группе альфа-адреномиметиков, стимулирует адренорецепторы сосудов, которые располагаются в синусах слизистой носа. Препарат обладает сосудосуживающим и противоотечным действием в слизистой оболочке носа и околоносовых пазух, уменьшает гиперемия и экссудацию. Фенилэфрина гидрохлорид используется в виде назальных сосудосуживающих капель. В составе комплексного препарата ТераФлю усиливает противоринорейный эффект.

Таблица 2. Противовирусные препараты, рекомендованные Минздравом России для лечения гриппа

Группа противовирусных препаратов	Препарат (МНН)	Торговое название
Ингибиторы нейраминидазы	Занамивир	Реленза
	Осельтамивир	Тамифлю
Прочие противовирусные препараты	Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты	Ингавирин
	Метилфенилтиометил-диметиламинометил-гидроксиброминдол карбоновой кислоты этиловый эфир	Арбидол
	Кагоцел	Кагоцел
Интерфероны	Интерферон альфа	Альфарон, Гриппферон
	Интерферон гамма	Ингарон
Другие иммуностимуляторы	Меглюмина акридонацетат	Циклоферон
	Тилорон	Амиксин, Лавомакс
	Анаферон	Анаферон

ТераФлю показан при инфекционно-воспалительных заболеваниях – гриппе, ОРВИ (простуда), сопровождающихся высокой температурой, ознобом и лихорадкой, головной болью, насморком, заложенностью носа, чиханием и болями в мышцах.

Способ применения: содержимое пакетика растворяют в 1 стакане кипяченой горячей воды. Употребляют в горячем виде. Можно добавить сахар по вкусу. Повторную дозу можно принимать через каждые 4 ч (не более 3 доз в течение 24 ч). ТераФлю можно применять в любое время суток, но наилучший эффект приносит прием препарата перед сном, на ночь. Препарат обладает приятными органолептическими свойствами, растворимая форма способствует дополнительному введению жидкости в организм. Обладает быстрым началом действия в течение 10 мин и продолжительным эффектом до 4–5 ч [4]. Обладает комплексным, системным воздействием.

ТераФлю при наличии в своем составе фенирамина эффективно купирует симптомы ОРВИ, а также, обладая антигистаминным действием, может эффективно применяться у больных ОРВИ с сопутствующими аллергическими заболеваниями, предотвращая их обострения

ТераФлю выпускается в нескольких формах. При выраженной гипертермии применяется ТераФлю Экстра, в состав которого входит парацетамол – 650 мг, фенирамина малеат – 20 мг, фенилэфрина гидрохлорид – 10 мг. За счет удвоенной дозы парацетамола препарат обладает более сильным жаропонижающим эффектом.

Часто при различных ОРВИ пациента беспокоят першение и боль в горле различной интенсивности. При воспалении и болях в горле рекомендуется применение ТераФлю в форме спрея и таблеток для рассасывания. Препарат содержит бензоксония хлорид и лидокаина гидрохлорид. Двухкомпонентный состав ТераФлю ЛАР спрей оказывает анестетическое и антисептическое действие. Бензоксония хлорид действует на клеточную мембрану микроорганизмов и обладает бактерицидной активностью против широкого спектра бактерий (аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных бактерий), вирусов (в т.ч. вирусы гриппа) и грибов. Лидокаина гидрохлорид обладает мощным анальгезирующим эффектом, устраняет боль в горле. ТераФлю ЛАР спрей показан для местного применения в ЛОР-практике и стоматологии. Назначается при инфекционно-воспалительных заболеваниях полости рта и глотки: фарингитах, ларингитах, катаральных ангинах, стоматитах, язвенном гингивите, хроническом тонзиллите (в качестве вспомогательного средства). Возможно применение препарата с 4 лет. Таблетированная форма ТераФлю применяется в ЛОР-практике. Таблетки ТераФлю Лар также содержат бензоксония хлорид и лидокаина гидрохлорид. Взрослым назначают по 1 таблетке для рассасывания каждые 2–3 ч или в виде спрея по 4 распыления

(приблизительно 0,5 мл) 3–6 раз/сут. При выраженных симптомах заболевания возможно применение по 1 таблетке каждые 1–2 ч. Суточная доза не должна превышать 10 таблеток.

Частым симптомом ОРВИ является кашель. При гриппе, парагриппе, РС-инфекции он может быть сухим, лающим, мучительным, при аденовирусной инфекции – влажным. В схеме терапии ОРВИ, сопровождающихся кашлем, применяется ТераФлю БРО. Препарат выпускается в форме мази для наружного применения на основе растительных компонентов. Один грамм мази содержит эфирное масло розмарина 50 мг, перуанский бальзам 60 мг, камфору 125 мг, эфирное масло эвкалипта 50 мг. ТераФлю БРО обладает комплексным действием: противовоспалительным, отхаркивающим, антисептическим и бронходилатирующим. Применяется при ОРВИ, трахеитах, бронхитах.

Препарат ТераФлю Иммуно производится в форме порошка, один пакетик содержит 100 мг аскорбиновой кислоты, 80 мг экстракта эхинацеи пурпурной, 52,25 мг цинка глюконата. Назначают препарат в составе комплексной терапии ОРВИ в качестве источника витамина С, цинка, гидроксикоричных кислот, а также для активации иммунитета.

ОШИБКИ И НЕОБОСНОВАННЫЕ НАЗНАЧЕНИЯ

У детей применение ацетилсалициловой кислоты противопоказано из-за риска развития синдрома Рейе (острая энцефалопатия с отеком мозга и жировой инфильтрацией печени).

Противопоказаниями для назначения α-интерферона являются индивидуальная непереносимость и тяжелые формы аллергических заболеваний.

Противокашлевые препараты противопоказаны при продуктивном кашле.

Назначение метамизола (анальгина) может вызвать коллаптоидное состояние и агранулоцитоз.

ПРОФИЛАКТИКА

Неспецифическая профилактика заключается в соблюдении личной гигиены в эпидемический период, проведении противоэпидемических мероприятий. Профилактические мероприятия включают обязательную изоляцию больного, уборку помещения с применением дезинфицирующих средств, обработку помещения с помощью ультрафиолетовой лампы, проветривание помещения, использование индивидуальной посуды с последующей ее дезинфекцией. Индивидуальные меры профилактики: мытье рук, промывание слизистых носа и глаз, ограничение касания руками слизистых носа и глаз, ношение одноразовых марлевых повязок.

В профилактике инфицирования гриппом на первом месте стоит вакцинация. Несмотря на различие видов вакцин, все они направлены на выработку иммунитета против вирусов гриппа, которые, по прогнозам ВОЗ, будут циркулировать и вызывать эпидемию в предстоящем



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

сезоне. Проведение профилактической вакцинации рекомендовано ежегодно всему населению. В то же время существуют группы людей с повышенным риском осложнений и смертности после гриппа, которые в первую очередь подлежат вакцинации: люди старше 65-летнего возраста, беременные женщины, дети до 3 лет, лица, страдающие хроническими заболеваниями (сахарный диабет, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность и др.), а также люди, которые могут заразить гриппом лиц, относящихся к группам повышенного риска (медицинские работники, учителя и др.).

Основными противопоказаниями вакцинации являются: острые инфекционные заболевания и аллергия к яичному белку, так как большинство вакцин производятся из вирусов гриппа, размноженных в куриных эмбрионах.

В настоящее время в России существует 3 поколения инаktivированных вакцин для профилактики гриппа, а именно: цельновирионные (1-е поколение), сплит-вакцины (2-е поколение) и субъединичные вакцины (3-е поколение).

1. Вакцины 1-го поколения (цельновирионные вакцины) обеспечивают достаточный иммунный ответ, но их применение сопровождается повышенным риском побочных эффектов.
2. Вакцины 2-го поколения – так называемые вакцины из расщепленных вирусов (сплит-вакцины) – содержат фрагментированные и очищенные частицы, включая поверхностные белки и другие компоненты вируса. Они характеризуются значительно меньшим риском побочных реакций.
3. Вакцины 3-го поколения (субъединичные вакцины) содержат только поверхностные антигены гемагглютинин и нейраминидазу и лишены других компонентов вируса. Они обеспечивают иммунный ответ, равный таковому у цельновирионных вакцин и вакцин из расщепленных вирусов, и характеризуются более низкой частотой местных и системных реакций.

Эффективность вакцинопрофилактики при гриппе доказана многолетним мировым опытом и является единственной мерой профилактики, рекомендованной ВОЗ.



ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации «Острые респираторные вирусные инфекции у взрослых». Рассмотрены и рекомендованы к утверждению Профильной комиссией Минздрава России по специальности «инфекционные болезни» на заседании 25 марта 2014 года и 8 октября 2014 года. 69 с.
2. Грипп у взрослых: методические рекомендации по диагностике, лечению, специфической и неспецифической профилактике. Под ред. А.Г. Чучалина, «НП-Принт», 2014. 192 с.
3. Методические рекомендации. Грипп у взрослых: диагностика, лечение, способы и методы неспецифической профилактики. Под ред.: Васина А.В., Сологуб Т.В. СПб., 2016. 82 с.
4. Фарре М. и др. Исследование скорости и усвояемости и биодоступности парацетамола в форме растворов. *Боль*, 2002, 17: 15-18.

БИЛИАРНЫЙ СЛАДЖ КАК НАЧАЛЬНАЯ СТАДИЯ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ

Результаты отечественных эпидемиологических исследований по распространенности желчнокаменной болезни (ЖКБ) свидетельствуют о том, что она составляет 10–15% среди взрослого населения. При этом частота ее возрастает у лиц молодого возраста и даже у детей [1]. Эффективность консервативной терапии, несмотря на определенные достижения в этой области, остается низкой. Анализ результатов лечения препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) больных ЖКБ показал, что полное растворение конкрементов в различные сроки произошло у 77 из 210 больных (36%), а частичное – у 55 (26%) [2]. По нашим данным, более эффективно растворение мелких (до 5 мм) камней (71,5%) [5]. В целом причины низкой эффективности заключаются в большой продолжительности лечения, его высокой стоимости и недостаточной низкой комплаентности пациентов.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, билиарный сладж, факторы риска ЖКБ, терапия, урсодезоксихолевая кислота, Эксхол®.

O.N. MINUSHKIN, MD, Prof., L.V. MASLOVSKY, MD, O.A. EREMENKO, O.F. SHAPOSHNIKOVA, M.S. MAKAROVA
 FGBU DPO CGMA of the President Affairs Administration of the Russian Federation
 BILIARY SLUDGE AS THE INITIAL STAGE OF CHOLELITHIASIS. THERAPY AND PREVENTION

The results of domestic epidemiological studies on the prevalence of gallstone disease (GSD) indicate that it amounts to 10–15% of the adult population. The frequency increases in young adults and even in children [1]. The effectiveness of conservative therapy, despite certain achievements in this area remains low. Analysis of the results of treatment with ursodeoxycholic acid (UDCA) in patients with GSD showed that complete dissolution of stones in different periods occurred in 77 of 210 patients (36%) and dissolution in part – in 55 (26%) [2]. According to our data, dissolution of small (<5 mm) stones is more effective (71,5%) [5]. In general, the causes of the low efficiency lies in the long duration of treatment, its high costs and relatively low compliance of patients.

Keywords: cholelithiasis, biliary sludge, cholelithiasis risk factors, therapy, ursodeoxycholic acid, Exhol.

Важное практическое значение имеет современная отечественная клиническая классификация ЖКБ, которая выделяет ее предкаменную стадию в виде трех вариантов билиарного сладжа (БС) по данным ультразвукового исследования (УЗИ): 1) микролитиаз (взвесь гиперэхогенных частиц, не дающих акустической тени); 2) замазкообразная желчь (эхонеоднородная желчь с наличием участков, приближающихся по эхогенности к паренхиме печени, смещаемых или фиксированных к стенке желчного пузыря (ЖП)); 3) сочетание замазкообразной желчи с микролитами [3].

Выделение предкаменной стадии ЖКБ позволяет активно проводить первичную и вторичную профилактику холелитиаза. Первичная профилактика состоит в предотвращении появления камней путем воздействия на модифицируемые факторы риска развития ЖКБ. Понятие о факторах риска ЖКБ сформировалось в результате накопления большого фактического материала в ходе массовых обследований населения, которые показали наличие целого ряда факторов, ассоциированных с ЖКБ. К ним относятся: избыточная масса тела, женский пол, низкая физическая активность, возраст старше 50 лет, отягощенная по ЖКБ наследственность, перенесенный инфекционный гепатит, нарушение сократительной функции и деформация ЖП, многократные беременности, гиперлипидемия, несбалансированное питание, мочека-

менная болезнь, сахарный диабет, заболевания желудка, двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы, способствующие застою желчи, и др. Результаты проведенных нами ранее исследований позволили определить группы высокого риска развития ЖКБ, где частота обнаружения холелитиаза составляла 11–39,7% [4]. К ним, в частности, относятся практически здоровые лица, имеющие в среднем 6 факторов риска (ожирение, гиперлипидемия, низкая физическая активность и др.); больные с дисфункцией желчевыводящих путей; больные с хроническим бескаменным холециститом.

Тактика ведения больных на стадии БС, согласно национальным рекомендациям НОГР по диагностике и лечению ЖКБ (2013), определяется вариантом БС. Больным с впервые выявленным БС в форме взвешенных гиперэхогенных частиц, при отсутствии клинической симптоматики рекомендуют диетотерапию (дробное питание и ограничение употребления легкоусваиваемых углеводов и холестеринасодержащих продуктов) и динамическое наблюдение с повторным проведением УЗИ через 3 мес. При сохранении БС в течение 1 мес. помимо диетотерапии показано медикаментозное лечение препаратами УДХК в дозе 10–12,5 мг/кг. Больным с БС в форме эхонеоднородной желчи с наличием сгустков и замазкообразной желчи вне зависимости от клинической симптоматики необходимо проведение консервативной терапии препаратами УДХК в

дозе 10–15 мг/кг массы тела однократно на ночь в течение 1–3 мес. с контрольными УЗИ ежемесячно.

В 2015 г. на отечественном фармацевтическом рынке появился первый отечественный лекарственный препарат УДХК в дозе 500 мг – Эксхол® 500 мг. Данный препарат УДХК произведен из субстанции, соответствующей Европейской фармакопее 8-го выпуска. Биоэквивалентность препарата Эксхол® была подтверждена в сравнении с референсным лекарственным средством, содержащим УДХК. Использование дозы УДХК 500 мг способствует повышению приверженности пациентов терапии за счет удобства приема (используется меньшее количество таблеток) и его более низкой стоимости по сравнению со многими другими препаратами УДХК, что позволяет добиться более высокой эффективности терапии.

Выделение предкаменной стадии ЖКБ позволяет активно проводить первичную и вторичную профилактику холелитиаза

Нами было проведено открытое несравнительное исследование с оценкой эффективности и безопасности применения препарата УДХК Эксхол® 500 мг («Канонфарма продакшн», РФ) в дозе 15 мг/кг веса однократно на ночь в течение 56 дней в лечении 20 больных с БС.

В задачи исследования входило:

1. Изучение клинической эффективности по динамике болевого, диспепсического синдрома и синдрома кишечной дисфункции.
2. Определение динамики БС.
3. Оценка безопасности и переносимости препарата путем регистрации побочных эффектов и динамики биохимических показателей.
4. Оценка факторов риска ЖКБ у исследуемых больных.

Дизайн исследования – открытое несравнительное клиническое проспективное исследование.

Критерии включения: пациенты мужского и женского пола в возрасте старше 18 лет; пациенты с БС (1-го, 2-го или 3-го типа).

Критерии исключения: индивидуальная непереносимость компонентов препарата; тяжелые сопутствующие заболевания и обострение сопутствующей патологии; беременность; период лактации.

Оценка клинической картины по данным индивидуального дневника, УЗИ органов брюшной полости с оценкой сократительной способности ЖП и БС (исходно, через 1 мес. и по окончании лечения); биохимическое исследование крови (АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТ, билирубин, холестерин) выполнялась до и после лечения. После включения в исследование препарат Эксхол® 500 мг назначали в дозе 15 мг/кг веса однократно на ночь в течение 56 дней.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 20 пациентов с БС (мужчин – 7 человек (35%), женщин – 13 человек (65%)). Средний возраст пациентов составил 54,2 ± 8,2 года.

Диагноз «билиарный сладж» установлен на основании УЗИ органов брюшной полости с оценкой сократимости ЖП. Пациенты были распределены на три группы: 1-я включала в себя 7 больных с 1-м типом БС (микролитиаз), 2-я – 11 человек со 2-м типом БС (замазкообразная желчь), 3-я – 2 человека с 3-м типом БС (сочетание замазкообразной желчи с микролитиазом).

Результаты исследования анализировали с помощью компьютерной программы Statistica 6 (Statsoft, США) с применением непараметрических методов статистического анализа (χ^2 с поправкой Йетса). За статистически значимые принимали отличия на уровне $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка клинических проявлений. Проведен анализ характера и частоты жалоб у изучаемых пациентов до и после лечения. Результаты изучения показали, что до лечения у больных с БС клиническая симптоматика была выражена достаточно интенсивно. Результаты представлены в *таблице 1*.

На фоне лечения препаратом Эксхол® 500 мг у большинства пациентов отмечена полная элиминация симптомов. У всех больных полностью были купированы такие симптомы, как чувство быстрого насыщения, запоры, боли по ходу кишечника.

Оценка динамики БС и сократительной способности ЖП. Динамика ультразвуковой картины БС в ходе лечения представлена в *таблице 2*.

Результаты динамического УЗИ, представленные в *таблице 2*, наглядно демонстрируют положительный

Таблица 1. Доля пациентов с полной элиминацией симптомов

Симптом	До лечения (количество пациентов)	После лечения (количество пациентов)	Доля пациентов с полной элиминацией симптомов, %
Боли в правом подреберье	12 (60%)	4 (20%)*	67
Тяжесть в правом подреберье	16 (80%)	6 (30%)*	62,5
Горечь во рту	11 (55%)	4 (20%)*	64
Чувство быстрого насыщения	10 (50%)	0 (0%)*	100
Метеоризм	13 (65%)	3 (15%)*	77
Боли по ходу кишечника	4 (20%)	0 (0%)	100
Тошнота	9 (45%)	1 (5%)*	89
Отрыжка	14 (70%)	3 (15%)*	79
Изжога	11 (55%)	4 (20%)*	64
Запоры	3 (15%)	0 (0%)	100

* различия достоверны, $p \leq 0,05$

Таблица 2. Динамика ультразвуковой картины БС

Исчезновение БС	1-й тип (n = 7)	2-й тип (n = 11)	3-й тип (n = 2)
Через 1 месяц	1 (14,3%)	7 (63,6%)	-
Через 2 месяца	1 (14,3%)	3 (27,3%)	2 (100%)
Итого	2 (28,6%)	10 (90,9%)	2 (100%)

эффект литолитической терапии препаратом Эксхол® 500 мг №50 в дозе 15 мг/кг/массы тела. Максимальный литолитический эффект зарегистрирован по отношению к двум вариантам БС – 2-го и 3-го типа. У больных со 2-м типом исчезновение БС через 1 мес. отметили у 7 (63,6%) больных, через 2 мес. – еще у 3 пациентов. У 2 больных с 3-м типом исчезновение БС наблюдали через 2 мес.; при промежуточном контроле отмечалась выраженная положительная динамика в виде уменьшения количества микролитов и взвеси (рис. а, б, в).

Таким образом, в результате литолитической терапии препаратом Эксхол® 500 мг №50 в течение 2 мес. исчезновение БС наблюдали у 14 из 20 пациентов (70%). Распределение по группам: 28,6%, 90,9% и 100% для 1-го, 2-го и 3-го типов БС соответственно.

Результаты изучения сократительной способности ЖП и тоничности сфинктера Одди (СО) представлены в таблице 3, из которой видно, что у 90% изученных больных исходным фоном, на котором формировался БС, было либо снижение сократительной способности ЖП (60%), либо гипертонус СО (30%). Тот и другой вид билиарной дисфункции приводят к нарушению опорожнения ЖП, застою желчи в нем и создают условия для формирования БС.

Результаты изучения сократительной функции ЖП после лечения представлены в таблице 4.

На фоне лечения сократительная способность ЖП и тонус СО нормализовались у 25% больных, и это, по всей вероятности, явилось причиной купирования БС. Общий эффект по купированию сладжа за изученный срок лечения (56 дней) составил 70%, что дает основание связать это с метаболическим эффектом. Если мы хотим повысить

Таблица 3. Исходное состояние сократительной способности ЖП и СО

Тип БС	Гипокинезия	Нормокинезия	Гиперкинезия	Гипертонус СО
1-й тип (n = 7)	3	4	-	1
2-й тип (n = 11)	8	2	1	5
3-й тип (n = 2)	1	1	-	-
Итого	12 (60%)	7 (35%)	1 (5%)	6 (30%)

Таблица 4. Оценка сократительной способности ЖП и СО после лечения

Тип БС	Гипокинезия	Нормокинезия	Гиперкинезия	Гипертонус СО
1-й тип (n = 7)	4	2	1	-
2-й тип (n = 11)	3	5	3	4
3-й тип (n = 2)	1		1	1
Итого	8 (40%)	7 (35%)	5 (25%)	5 (25%)

эффективность лечения, то должны либо продлевать сроки лечения, либо увеличивать дозу УДХК, либо делать лечение комбинированным, вводя в комплекс лечения регуляторы (стимуляторы) моторики билиарной системы.

Оценка безопасности и переносимости препарата. У 5 (25%) больных наблюдали урежение частоты стула до 1 раза в 2–3 дня, при этом до лечения стул был ежедневным. Однако это не повлияло на качество жизни и не потребовало назначения какого-либо лечения. У 1 больного частота стула увеличилась (с 1 раза в день до 2–3 раз в день через 2 нед. лечения), что не повлияло на качество жизни, не требовало дополнительного лечения.

Рисунок. Результаты динамического УЗИ


Пациентка А., 51 г. УЗИ ЖП: размеры 75,0 x 35,0 мм, стенка утолщена до 4,0 мм, в просвете – гиперэхогенный осадок в виде конгломерата – 3-й тип, занимающий 1/3 полости. Сократительная способность ЖП – 36%



Пациентка А., 51 г. Через 1 мес. терапии препаратом Эксхол® 500 мг контурировалась стенка, уменьшилось количество осадка, восстановилась сократительная способность ЖП



Пациентка А., 51 г. Через 2 мес. терапии препаратом Эксхол® 500 мг толщина стенки ЖП уменьшилась до 2,5 мм, почти полностью исчез осадок

Таблица 5. Биохимические показатели до и после лечения

Показатель	До лечения	После лечения
АЛТ (Ед/л)	26,1 ± 8,5	19,8 ± 9,4
АСТ (Ед/л)	38,5 ± 7,8	28,2 ± 8,3
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	104,6 ± 13,2	104,0 ± 11,4
Гамма-ГТ (Ед/л)	46,5 ± 9,5	25,4 ± 11,6
Билирубин (моль/л)	13,9 ± 4,1	11,3 ± 3,2
Холестерин (моль/л)	5,0 ± 2,1	5,1 ± 1,9

У 1 больной через 7 дней лечения появились диарея, усиление болей в животе, что послужило причиной отказа от продолжения лечения.

У 1 больной через 1 мес. наблюдали увеличение объема ЖП до 145,1 мл (до лечения – 118 мл), что свидетельствовало о дальнейшем снижении сократительной способности ЖП, при этом фиксировалось и отсутствие динамики со стороны БС.

Динамика биохимических показателей представлена в таблице 5.

Достоверных изменений со стороны биохимических показателей после проведенного лечения не наблюдали.

Заклячая этот раздел исследования, следует фиксировать безопасность лечения. Осложнения (диарея) встречаются редко и не требуют дополнительного лечения. В нашем исследовании мы зафиксировали нечастое осложнение – снижение сократительной способности ЖП. Важно, что это не имело никаких клинических последствий, кроме того, что БС сохранился, и это требует обязательного УЗ-контроля и коррекции лечения по ходу приема препаратов УДХК.

В результате литолитической терапии препаратом Эксхол® 500 мг № 50 в течение 2 мес. исчезновение БС наблюдали у 14 из 20 пациентов (70%)

Оценка факторов риска ЖКБ у исследуемых больных. Изучение факторов риска ЖКБ в данной группе больных представлено в таблице 6, из которой видно, что в проведенном клиническом исследовании большую часть пациентов составляли больные, входящие в группы риска по ЖКБ. 12 (60%) больных имели дисфункцию ЖП, т. е. исходно относились к группе высокого риска развития ЖКБ. Кроме того, к группам риска относились больные после дистальной резекции желудка – 2 (10%), больные с холестерозом ЖП – 1 (5%), больные с хроническим бескаменным холециститом – 2 (10%). Некоторые больные оказывались сразу в двух группах риска.

Согласно полученным данным, основными факторами риска являлись женский пол, возраст более 50 лет, забо-

Таблица 6. Частота факторов риска в исследованной группе больных

Факторы риска	n (%)
Избыточный вес	9 (45)
Женский пол	13 (65)
Низкая физическая активность	6 (30)
Возраст > 50 лет	12 (60)
Наследственные факторы	3 (15)
Инфекционный гепатит в анамнезе	0 (0)
Снижение функции ЖП	12 (60)
Множественные беременности	2 (10)
Гиперлипидемия	8 (40)
Несбалансированное питание	3 (15)
МКБ	4 (20)
Сахарный диабет	3 (15)
Заболевания ЖКТ, способствующие застою желчи	12 (60)

левания ЖКТ, способствующие застою желчи, и избыточная масса тела. Среднее количество составило 4,6 фактора риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение клинической эффективности с учетом динамики болевого, диспепсического синдрома и синдрома кишечной дисфункции показало исчезновение симптомов более чем у 62% пациентов.

Эффективность препарата Эксхол® 500 мг сопоставима с данными других исследований в отношении частоты элиминации БС при использовании препаратов УДХК в течение 3-х мес. [6]. На фоне приема препарата Эксхол® 500 мг у 70% больных наблюдали полное исчезновение БС при сроках терапии 2 мес. Максимально выраженный литолитический эффект отметили у пациентов со 2-м и 3-м типом БС. Недостаточно выраженная эффективность терапии у больных с 1-м типом БС может быть рассмотрена с позиции сохраняющейся гипокинезии ЖП в этой группе. Кроме того, рекомендуемые сроки терапии УДХК составляют 1–3 мес., что также может объяснять полученный результат – части больных требуется более длительное лечение. С учетом сохраняющейся сниженной сократительной способности ЖП профилактика рецидивов БС должна включать соблюдение диеты; активизацию физической активности с применением специализированных комплексов упражнений, способствующих улучшению двигательной активности ЖП; использование холекинетиков (сульфат магния, ксилит, сорбит и др.) и препаратов смешанного действия: холеретиков/холекинетиков (растительные препараты, холагогум), зондовых и беззондовых тюбажей.

Необходимо также обратить внимание на нормализацию функции кишечника. Сохранение гипертонуса СО у 25% больных делает обоснованным применение в этой ситуации гимекромона или мебеверина (Спарекс®). Оценка безопасности и переносимости препарата Эксхол® 500 мг показала, что препарат хорошо переносится. Нежелательные явления (изменения частоты стула) были выражены слабо и не требовали отмены терапии или назначения сопутствующей терапии. Безопасность терапии также подтверждалась отсутствием динамики биохимических показателей.

Эффективность препарата Эксхол® 500 мг сопоставима с данными других исследований в отношении частоты элиминации БС при использовании препаратов УДХК в течение 3-х мес.

Оценка факторов риска ЖКБ у исследуемых больных показала, что средняя частота их составляла 4,6. Однако 85% пациентов входили в группы риска (дисфункция ЖП, холестероз ЖП, дистальная резекция желудка, хронический бескаменный холецистит). Это лишний раз доказывает целесообразность выделения групп риска с динамическим ультразвуковым наблюдением за подобными больными, и это же должно определить дозы препаратов УДХК, продолжительность лечения и комбинированный характер терапии.

ВЫВОДЫ

1. Результаты открытого несравнительного исследования свидетельствуют о высокой эффективности препарата УДХК Эксхол® 500 мг («Канонфарма продакшн», РФ) в лечении больных с различными типами БС.
2. Дозы и сроки лечения должны определяться видом БС и факторами риска.
3. Препарат Эксхол® 500 мг безопасен, побочные эффекты возникают редко (5%) и не являются основанием для прекращения лечения.
4. Препарат Эксхол® 500 мг рекомендуется в клинической практике для лечения ЖКБ, в т. ч. в стадии БС, когда фиксируется максимальный эффект.



ЛИТЕРАТУРА

1. Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь. М.: Анахарсис, 2004, 200 с.
2. Ильченко А.А. Современный взгляд на проблему билиарного сладжа. *РМЖ. Болезни органов пищеварения*, 2010, 28: 1707-1713.
3. Ильченко А.А. Классификация желчнокаменной болезни. *Тер. архив*, 2004, 2: 75-79.
4. Масловский Л.В., Бурдина Е.Г., Хохлова С.Ю., Шапошникова О.Ф., Минушкин О.Н. Профилактика желчнокаменной болезни: решенные и нерешенные вопросы. *Кремлевская медицина*, 1998, 2: 19-22.
5. Минушкин О.Н. Препараты урсодезоксихолевой кислоты в клинической практике (методическое пособие, издание 2-е, дополненное). М., 2016, 44 с.
6. Саблин О.А., Ильчишина Т.А., Ледовская А.А. Заболевания желчного пузыря. Возможности терапии препаратами урсодезоксихолевой кислоты. Методическое пособие. СПб.: Абсолют Н, 2013. 34 с.

ЭКСХОЛ®

№1

Первый в России препарат
урсодезоксихолевой кислоты в дозе

500
мг

КАНОНФАРМА
ПРОДАКШН

Позволяет гибко дозировать
препарат и сократить количество
принимаемых таблеток

Повышает
приверженность
пациента к лечению

Информация для медицинских специалистов

Реклама

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА: ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕЧЕБНОЙ МИНЕРАЛЬНОЙ ВОДЫ

Функциональные гастроинтестинальные расстройства (ФГИР) в настоящее время рассматриваются как наиболее распространенная патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в основе которой лежат комбинированные морфологические и физиологические отклонения, связанные с висцеральной гиперчувствительностью, нарушениями моторики ЖКТ, защитного слизистого барьера, иммунной функции и состава кишечной микробиоты, а также расстройствами со стороны центральной нервной системы (ЦНС).

Лечение больных с ФГИР остается сложной задачей. За счет сопутствующих заболеваний и синдрома перекреста часто возникает необходимость одновременного назначения нескольких лекарственных препаратов, которые, в свою очередь, могут вызывать побочные реакции. Это обуславливает поиски дополнительных или даже альтернативных терапевтических мероприятий. К числу перспективных терапевтических воздействий можно отнести применение минеральных вод. В статье рассмотрена возможность применения питьевой лечебной минеральной воды «Донат магний» при патологии кишечника и других функциональных гастроинтестинальных расстройствах.

Ключевые слова: функциональные гастроинтестинальные расстройства, функциональный запор, лечение, лечебная минеральная вода, «Донат магний».

FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS: FUTURE USE MEDICAL MINERAL WATER

D.I. TRUKHAN, MD, PhD

Functional gastrointestinal disorders is currently considered as the most common pathology of the gastrointestinal tract, which is based on the combined morphological and physiological abnormalities associated with visceral hypersensitivity, impaired gastrointestinal motility, the protective mucosal barrier, immune function and composition of the intestinal microbiota, and disorders of the central nervous system (CNS).

Treatment of patients with functional gastrointestinal disorders remains a challenge. Due to comorbidities and chiasm syndrome often necessary simultaneous administration of several drugs, which in turn may cause side reactions. This leads to the search for additional, or alternative, therapeutic interventions. Among the promising therapeutic effects include the use of mineral water. The article considers the possibility of drinking mineral water «Donat Mg» bowel disease and other functional gastrointestinal disorders.

Keywords: functional gastrointestinal disorders, functional constipation, treatment, medicinal mineral water. Donat Mg.

Функциональные гастроинтестинальные расстройства (ФГИР) являются наиболее распространенной патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в основе которой лежат комбинированные морфологические и физиологические отклонения, связанные с висцеральной гиперчувствительностью, нарушениями моторики ЖКТ, защитного слизистого барьера, иммунной функции и состава кишечной микробиоты, а также расстройствами со стороны центральной нервной системы (ЦНС). Последняя редакция международного консенсуса «Римские критерии IV» определяет ФГИР как «расстройства взаимодействия «кишка – головной мозг» («ЖКТ – ЦНС») (disorders of gut-brain interaction) [1].

ФГИР затрагивают все слои общества независимо от возраста, пола, расы и вероисповедания, социально-экономического статуса. Актуальность активного процесса изучения этих нозологических форм обусловлена не только значительным снижением качества жизни пациентов, но и существенным экономическим ущербом системе здравоохранения за счет прямых и косвенных расходов на их лечение.

Классификация ФГИР (табл.) основана в первую очередь на оценке симптомов, что позволяет сразу поставить первичный диагноз. В ряде случаев симптомы дополняются физиологическими критериями, которые могут уточнить диагноз, например, при аноректальных расстройствах. Кроме этого, использование при построении классификации анатомического принципа позволяет в большинстве случаев связать диагноз с определенным органом пищеварительной системы.

К патогенетическим факторам ФГИР, которые можно считать доказанными в настоящее время, относятся нарушения моторики ЖКТ и висцеральная гиперчувствительность [2, 3]. В «Римских критериях IV» официальное признание получил синдром перекреста функциональных нарушений (overlap syndrome) – возможность наличия у пациента одновременно нескольких функциональных нарушений и переход их из одной формы в другую, например сочетание СРК и ФД [1].

Действительно, с учетом многообразия клинической картины функциональных нарушений практикующему врачу приходится часто корректировать лечение по причине меняющейся клинической картины, в том числе при

Таблица. Классификация функциональных гастроинтестинальных расстройств «Римские критерии IV» [1]

А. Эзофагеальные расстройства	А1. Функциональная загрудинная боль		
	А 2. Функциональная изжога		
	А 3. Рефлюксная гиперчувствительность		
	А 4. Ком в горле		
	А 5. Функциональная дисфагия		
В. Гастродуоденальные расстройства	В 1. Функциональная диспепсия (ФД)	В 1а. Постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС)	
		В 1b. Эпигастральный болевой синдром (ЭБС)	
	В 2. Расстройства отрыгивания	В 2а. Чрезмерная супрагастральная отрыжка	
		В 2b. Чрезмерная желудочная отрыжка	
	В 3. Тошнотные и рвотные расстройства	В 3а. Синдром хронической тошноты и рвоты	
	В 3b. Циклический рвотный синдром		
	В 3с. Синдром чрезмерной каннабиоидной рвоты		
	В 4. Руминационный синдром		
С. Кишечные расстройства	С 1. Синдром раздраженного кишечника (СРК)	СРК с преобладанием запора	
		СРК с преобладанием диареи	
		СРК смешанного типа	
		Неклассифицируемый СРК	
	С 2. Функциональный запор		
	С 3. Функциональная диарея		
	С 4. Функциональное абдоминальное вздутие/растяжение		
С 5. Неспецифический функциональный кишечный синдром			
С 6. Опиод-индуцированный запор			
D. Центрально-опосредованные расстройства гастроинтестинальной боли	D 1. Центрально-опосредованный абдоминальный болевой синдром		
	D 2. Наркотический кишечный синдром (опиоид-индуцированная гастроинтестинальная гипералгезия)		
Е. Расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди	Е 1. Билиарная боль	Е 1а. Функциональное билиарное пузырное расстройство	
		Е 1 b. Функциональное расстройство билиарного сфинктера Одди	
	Е 2. Функциональное расстройство панкреатического сфинктера Одди		
F. Аноректальные расстройства	F 1. Недержание кала		
	F 2. Функциональная аноректальная боль	F 2а. Синдром m. levator ani	
		F 2b. Неспецифическая функциональная аноректальная боль	
		F 2с. Прокталгия	
	F 3. Функциональные расстройства дефекации	F 3а. Неадекватная дефекационная пропульсия	
F 3b. Диссенергическая дефекация			
G. Педиатрические ФГИР: новорожденные и младенцы	G 1. Регургитация новорожденных		
	G 2. Руминационный синдром		
	G 3. Циклический рвотный синдром		
	G 4. Колика новорожденных		
	G 5. Функциональная диарея		
	G 6. Дисхезия новорожденных		
	G 7. Функциональный запор		
H. Педиатрические ФГИР: дети и подростки	H1. Функциональные тошнотные и рвотные расстройства	H 1а. Циклический рвотный синдром	
		H 1 b. Функциональная тошнота и рвота	
		H 1с. Руминационный синдром	
		H 1d. Аэрофагия	
	H 2. Функциональные абдоминальные болевые расстройства	H 2а. Функциональные абдоминальные болевые расстройства	H 2а1. Постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС)
			H 2а2. Эпигастральный болевой синдром (ЭБС)
		H2b. Синдром раздраженного кишечника	
		H2с. Абдоминальная мигрень	
	H 2d. Функциональная неспецифическая абдоминальная боль		
	H 3. Функциональные расстройства дефекации	H 3а. Функциональный запор	
H3b. Недержание кала			

сочетанных функциональных нарушениях, например ФД + билиарная дисфункция, ФД + СРК, СРК + билиарная дисфункция, а также при смене клинического варианта СРК. Все это требует пересмотра подхода к терапии и заставляет врача постоянно изменять тактику лечения.

Соответственно, актуальным является оптимизация терапии ФГИР, подразумевающая в лечебной тактике приоритет применения средств, обладающих мультитаргетным (многоцелевым) эффектом, т.е. влияющим одновременно на несколько патогенетических звеньев этих заболеваний или же оказывающим благоприятное действие при наличии коморбидной патологии.

В «Римских критериях IV» официальное признание получил синдром перекреста функциональных нарушений (overlap syndrome) – возможность наличия у пациента одновременно нескольких функциональных нарушений и переход их из одной формы в другую, например сочетание СРК и ФД

Однако лечение больных с ФГИР зачастую остается очень сложной задачей. Это связано с многообразием факторов, приводящих к развитию заболевания, часто возникающими расстройствами психозомоциональной сферы, наличием в большинстве случаев коморбидности за счет сопутствующих заболеваний и синдрома перекреста, что вызывает необходимость одновременного назначения нескольких лекарственных препаратов [4, 5]. В свою очередь, фармакологические средства могут вызывать побочные реакции.

Это обуславливает поиски дополнительных или даже альтернативных терапевтических мероприятий. К числу перспективных терапевтических воздействий можно отнести применение минеральных вод [6–8].

Минеральные воды с минерализацией менее 1 г/л относятся к столовым водам. Столовые воды могут быть рекомендованы для регулярного питья в течение длительного времени. Лечебно-столовая минеральная вода – минеральная вода с минерализацией от 1 до 10 г/л, предназначенная как для обычного питья (нерегулярного), так и в лечебных целях. Минеральные воды с минерализацией более 10 г/л или при наличии в них определенных биологически активных компонентов относятся к лечебным минеральным водам. Прием лечебных минеральных вод рекомендуется только после консультаций со специалистом.

В клинических и экспериментальных исследованиях отмечена эффективность применения лечебных и лечебно-столовых минеральных вод при ФГИР [9–11]. В ряде публикаций приводятся результаты контролируемых клинических исследований, в которых проводилась оценка влияния богатой минералами воды на функции кишечника и был получен положительный эффект [11–15].

Известно, что соли магния, например сульфат магния, оказывают влияние на осмотические процессы, ускоряющие время прохождения содержимого через кишечник и приводящие к улучшению консистенции стула [16, 17].

Эффективность и безопасность природной минеральной воды, богатой магнием и сульфатами, для функции кишечника продемонстрирована в рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании, проведенном в исследовательском центре в Берлине (Германия) [18, 19].

В исследование были включены 106 здоровых людей с функциональными запорами. Участники исследования были в возрасте от 18 до 70 лет с функциональными запорами в соответствии с «Римскими критериями III» [20, 21], имеющими два-четыре опорожнения кишечника в неделю на протяжении предыдущих месяцев. Им было предложено придерживаться прежней диеты и физической активности, и они должны были употреблять как минимум 300 мл воды (включая чай).

На протяжении периода исследования в течение 6 недель участники принимали назначенную ежедневную дозу природной минеральной воды 500 мл «Донат магний» (Donat Mg) или воды плацебо, разделенную на два приема: до завтрака и вечером перед ужином. Природную минеральную воду «Донат магний» получают из источника, который находится на территории бальнеоклиматического курорта Рогашка-Слатина (Rogaska Slatina) в Словении. Эта вода обогащается минералами, поступающими в нее при растворении горных пород, находящихся на глубине 280–600 м под землей, что создает концентрацию растворенных минеральных веществ в воде «Донат магний» 13 г/л. Основными ингредиентами природной минеральной воды «Донат магний» являются натрий (1600 мг/л), магний (1000 мг/л), кальций (370 мг/л), сульфаты (2000 мг/л) и гидрокарбонаты (7600 мг/л).

Минеральная вода «Донат магний» относится к высокоминерализованной углекислой кремнистой сульфатно-гидрокарбонатной натриево-магниевого питьевой лечебной минеральной воде. Ионизированный магний в растворенном виде, большое количество гидрокарбоната и собственной углекислоты обеспечивают более высокую биологическую доступность воды и ее участие в биохимических реакциях организма без побочных эффектов [22].

В ряде публикаций приводятся результаты контролируемых клинических исследований, в которых проводилась оценка влияния богатой минералами воды на функции кишечника и был получен положительный эффект

В качестве плацебо была использована газированная вода, полученная из другого источника в Рогашка-Слатине, с низким содержанием минералов (натрия <1 мг/л, магния 30 мг/л, кальция 73 мг/л, сульфатов 17 мг/л, гидрокарбонатов 390 мг/л); содержание CO₂ (3,5 г/л) сравнимо с его содержанием в активном продукте, который использовался для исследования. Лечебная минеральная вода «Донат магний» и вода, использованная в качестве плацебо, производятся и разливаются в бутылки компанией «Дрога Колинска, д.д.» (Словения).

Клинический этап исследования включал в себя вводный период 10 ± 2 дня и период воздействия 6 недель ± 3 дня. В общей сложности участниками было выполнено пять посещений: скрининговое посещение, посещение на начало исследования (после вводного периода), телефонное посещение (общение с участником по телефону) через 7 ± 3 дня после посещения на начало исследования, контрольное посещение через 21 ± 3 дня после посещения на начало исследования и последнее посещение через 42 ± 3 дня после посещения на начало исследования.

Первичным результатом исследования была оценка разницы в изменении количества полных спонтанных опорожнений кишечника у участника исследования (ПСОК) в неделю между группами плацебо и группами активного лечения на протяжении исследования. Показатель ПСОК был определен как дефекация с ощущением полного опорожнения кишечника без какого-либо слабительного или клизмы в течение 24 ч после предшествующей дефекации. Кроме того, оценивалось общее количество опорожнений кишечника (ОК), количество спонтанных опорожнений кишечника (СОК, определяемое как опорожнение кишечника без какого-либо слабительного или клизмы в течение 24 ч после предшествующей дефекации), а также количество полных опорожнений кишечника (ПОК, которые определялись как дефекации с ощущением полного опорожнения кишечника).

Результаты испытаний были проанализированы [18, 19] в соответствии с двухступенчатым адаптивным групповым последовательным дизайном с использованием одного промежуточного анализа с применением критериев досрочного завершения исследования О'Брайена – Флеминга. Каждая гипотеза была проверена (при промежуточном и окончательном анализе) с помощью непараметрического одностороннего U-критерия Манна – Уитни. Для определения общего P-значения (combined p value) для каждого из двух наборов односторонних подтверждающих гипотез был использован обратно-нормальный метод (inverse-normal method).

Все случаи опорожнения кишечника, включенные исследователями в анализ, были спонтанными, следовательно, результаты, приведенные для ПСОК, также действительны для оценки ПОК, для оценки СОК и, соответственно, для оценки ОК. Изменение количества полных спонтанных опорожнений кишечника в неделю после 6 недель лечения, как правило, было выше в группе приема активного продукта по сравнению с группой плацебо (критерий значимости $T_2 = 1,8$; общее p-значение = 0,036 с подтверждающим уровнем значимости 0,024, односторонний). Отмечена тенденция между группой активного продукта и группой плацебо в отношении изменений ПСОК на протяжении периода исследования (F критерий: 2.992; $P_{\text{время} \times \text{группа}} = 0,054$).

Среднее значение соотношения количества ПСОК к ОК у участника исследования (ПСОК/ОК) через 6 недель приема воды, богатой минералами, было почти в два раза выше со статистически значимой разницей между груп-

пами исследования с учетом всего времени исследования (F критерий = 4,743; $P_{\text{время} \times \text{группа}} = 0,010$). После 3-й и 6-й недели соответственно соотношение количества ПСОК/ОК было значительно выше у участников исследования, принимавших «Донат магний», по сравнению с группой плацебо ($P = 0,006$ и $P = 0,001$ соответственно).

Аналогичные результаты были показаны при анализе популяции VCAS; каких-либо статистически значимых различий между группами активного продукта и плацебо в отношении изменения ПСОК в неделю не отмечено ($P = 0,154$), в то время как в отношении показателя соотношения количества ПСОК/ОК группы существенно отличались ($P = 0,024$).

В результате проведенного исследования в отделении гастроэнтерологии Тушинской детской городской больницы разработана схема применения лечебной воды «Донат магний» для коррекции функциональных нарушений кишечника (простого запора) в педиатрической практике

Относительно консистенции стула по показателю соотношения ПСОК/ОК 78,4% в группе активного продукта (минеральной воды «Донат магний») и 60,5% в группе плацебо сообщили о том, что стул стал мягче после 6 недель приема, в то время как у 8,1 и 23,7% в соответствующих группах стул стал более жестким по сравнению с исходным уровнем на начало исследования ($P_{\text{актив.}} < 0,001$; $P_{\text{плацебо}} = 0,012$). После 3-й и 6-й недели стул у участников исследования в группе активного продукта был значительно мягче, чем в группе плацебо ($P = 0,001$ и $P < 0,001$ соответственно). Консистенция стула по показателю соотношения ПСОК/ОК на протяжении всего исследования существенно различалась между группами исследования (F критерий = 12,376; $P_{\text{время} \times \text{группа}} < 0,001$). На протяжении всего периода исследования в соответствии с увеличением количества опорожнений кишечника и суммой баллов оценки консистенции кала по шкале у участников, принимавших воду, богатую минералами, наблюдалось улучшение симптомов, связанных с запорами ($P = 0,005$).

Были отмечены значительные различия между группой приема воды «Донат магний» и группой плацебо в отношении изменения суммы баллов по шкале SF-12 (Краткий опросник по оценке состояния здоровья из 12 пунктов) от значений на начало исследования (исходный уровень) до значений на 6-й неделе ($P = 0,017$). В конце исследования 94,5% участников в группе приема воды «Донат магний» по сравнению с 57,9% в группе плацебо оценили ее эффективность с использованием международной шкалы критериев как «очень хорошо» или «хорошо». Аналогично врачи по шкале эффективности оценили эффективность у 97,2% участников группы приема воды «Донат магний» как «очень хорошо» или «хорошо», при этом в группе плацебо такую же оценку получили 57,9% участников. Как участники исследования, так и врачи оценили эффективность

воды, богатой минералами, выше, чем воды плацебо ($P_{chi} = 0,001$ и $P_{chi} < 0,001$ соответственно).

Результаты этого клинического исследования наглядно продемонстрировали, что потребление 500 мл в день лечебной минеральной воды «Донат магний» эффективно для улучшения как для показателя ПСОК, так и для опорожнения кишечника в целом и улучшения консистенции стула [18, 19].

Достоверная эффективность сочетанного приема лечебной минеральной воды «Донат магний» и физиотерапевтических процедур (магнитотерапия) отмечена у пациентов с хроническим бескаменным холециститом на этапе санаторно-курортного лечения

Эффективность лечебной минеральной воды «Донат магний» у пациентов с гастроэнтерологической патологией отмечена в ряде отечественных исследований [22–26]. Так, в результате проведенного исследования в отделении гастроэнтерологии Тушинской детской городской больницы разработана схема применения лечебной воды «Донат магний» для коррекции функциональных нарушений кишечника (простого запора) в педиатрической практике [24]. Под наблюдением находилось 30 детей основной группы и 10 пациентов контрольной группы. Все пациенты страдали функциональным нарушением толстой кишки (хроническим запором). Курс применения лечебной минеральной воды составил 4–5 недель (из них 10 дней стационарного применения с последующим применением в амбулаторных условиях), возрастная дозировка составила 3–5 мл/кг массы тела на прием за 15–20 мин до еды в полной разовой дозировке перед завтраком и обедом и половину дозировки перед ужином (не более 500 мл/сут).

Рекомендованная схема терапии привела к формированию рефлекса утренней дефекации (прием минеральной воды – завтрак – дефекация) у 63,3% пациентов уже к концу первой недели применения. При этом улучшились показатели копрологического исследования (уменьшение креатореи, стеатореи, амилореи, содержания растительной клетчатки) [22–24]. Существенного влияния температурного режима воды (теплая или вода комнатной температуры) для достижения слабительного эффекта не было отмечено.

Выбор минеральной воды «Донат магний» обоснован исследователями на основании ее достаточно высокой минерализации (более 13 г/л) и высоким содержанием ионов магния (1060 мг/л). Кроме этого, магний оказывает антиспастическое действие на желудок, улучшает перистальтику и запирательную функцию кардиального отверстия пищевода, а также ускоряет обмен веществ. Кроме того, он нейтрализует кислотность, стимулирует перистальтику желудка. Сульфаты в соединении с магнием увеличивают объем воды в кишечнике, воздействуют на кишечные пептиды, повышают экскрецию желчи, а также усиливают перистальтику кишечника, тем самым оказы-

вая слабительное действие. В результате буферизации избытка желчных кислот снижается аппетит, ускоряется выведение жидкости и шлаков из организма без потери микроэлементов. Благодаря наличию ионов магния интенсифицируются обменные процессы, что приводит к повышенному расщеплению жиров. Наконец, магний является составной частью ферментов, необходимых для правильной усвояемости белков, жиров, углеводов [22, 24].

У пациентов с ФГИР, особенно подгрупп А и В, часто могут отмечаться сопутствующие симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Объединяющим ФГИР и ГЭРБ является ряд общих причинных и патофизиологических факторов, что приводит к формированию синдрома «перекреста» клинической симптоматики, усложняющего верификацию диагноза и выбор терапии [27, 28]. Результаты исследования, в котором под наблюдением находились 40 пациентов с ГЭРБ, принимавшие 3 раза в день за 20 мин до еды в общей суточной дозировке 500 мл лечебную минеральную воду «Донат магний» (Donat Mg), продемонстрировали ее позитивное влияние на моторику пищевода и желудка [25]. Контроль клинических проявлений показал положительную динамику у 80% пациентов основной группы и у 40% контрольной группы пациентов. Исчезли жалобы на изжогу, отрыжку, тяжесть в эпигастрии после еды, нормализовалась деятельность кишечника. При эндоскопическом исследовании в основной группе исчезла (60%) или уменьшилась (40%) гиперемия, отек слизистой оболочки пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки. В группе контроля данная динамика отмечена лишь в 35% случаев. Проведенное рН-мониторирование показало, что даже однократный прием минеральной воды приводил к снижению кислотности желудочного сока и уменьшению эпизодов рефлюкса [25].

Эффективность и безопасность природной минеральной воды, богатой магнием и сульфатами, для функции кишечника продемонстрирована в рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании, проведенном в исследовательском центре в Берлине

Достоверная эффективность сочетанного приема лечебной минеральной воды «Донат магний» и физиотерапевтических процедур (магнитотерапия) отмечена у пациентов с хроническим бескаменным холециститом на этапе санаторно-курортного лечения. У больных уменьшились клинические проявления основного заболевания, улучшились биохимические показатели желчи, на 20–24% улучшилась сократительная способность желчного пузыря [26].

В ряде клинических и экспериментальных работ показано благоприятное воздействие минеральной воды «Донат магний» на метаболические процессы при патологии ЖКТ [29, 30] и сахарном диабете [31, 32].



Предотвращает запоры



Устраняет изжогу



Природная минеральная вода с самым высоким содержанием магния*



**КЛИНИЧЕСКИ
ДОКАЗАНО
НОРМАЛИЗУЕТ
ПИЩЕВАРЕНИЕ**



Как правильно принимать Donat Mg?
Скачайте приложение Donat Mg Moments бесплатно.



Загрузите в
App Store



Завантажте на
Google Play

Здоровье от природы
www.donatmg.eu
www.donat.ru

**Donat
Mg**

Потенциальные возможности использования лечебной минеральной воды «Донат магний» в комплексной терапии ФГИР обусловлены влиянием магния на центральную и периферическую нервную систему. Магний

Природную минеральную воду «Донат магний» получают из источника, который находится на территории бальнеоклиматического курорта Рогашка-Слатина (Rogaska Slatina) в Словении

оказывает седативный эффект, повышает устойчивость организма к стрессу, регулирует нейрональную память, реализующуюся через N-метил-D-аспартат-чувствительные рецепторы, нормализует электрическую активность клеток ЦНС [33]. Курсовой прием минеральной воды

«Донат магний» (Donat Mg) способствует достоверному уменьшению выраженности симптомов вегетососудистой дистонии (ВСД), которые относятся к числу наиболее распространенным негастроэнтерологическим проявлениям ФГИР. Например, на фоне применения минеральной воды «Донат магний» у детей с ВСД особенно показательной была динамика уменьшения и исчезновения головных болей, головокружения, слабости и утомляемости, кардиалгий, тахикардии, тревожности и раздражительности, улучшилось качество сна [22, 23].

Таким образом, применение лечебной минеральной воды «Донат магний» (Donat Mg) является перспективным направлением в терапии функциональных гастроинтестинальных расстройств у взрослых пациентов и в педиатрической практике.



ЛИТЕРАТУРА

1. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV – Functional GI disorders: disorders of Gut-Brain interaction. *Gastroenterology*, 2016; 150(6): 1262-79.
2. Трухан Д.И., Викторова И.А. Внутренние болезни: Гастроэнтерология. СПб.: СпецЛит, 2013. 367 с.
3. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных гастроэнтерологических синдромов и симптомов. М.: Практическая медицина. 2016. 168 с.
4. Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010, 8(5): 401-9.
5. Kim HG, Lee KJ, Lim SG et al. G-Protein Beta3 Subunit C825T Polymorphism in Patients With Overlap Syndrome of Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*, 2012, 18(2): 205-10.
6. Ефименко Н.В. Механизмы действия питьевых минеральных вод и их роль в курортной гастроэнтерологии. *Курортная медицина*, 2015, 3: 2-7.
7. Филимонов Р.М., Герасименко М.Ю. Минеральная вода как важный фактор нутритивной поддержки гомеостаза организма. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2015, 8: 21-4.
8. Фролков В.К. Новые представления о механизмах лечебно-профилактического действия питьевых минеральных вод. *Клиническая медицина и фармакология*, 2015, 4: 34-6.
9. Fornai M, Colucci R, Antoniolli L et al. Effects of a bicarbonate-alkaline mineral water on digestive motility in experimental models of functional and inflammatory gastrointestinal disorders. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2008 May, 30(4): 261-9. doi: 10.1358/mf.2008.30.4.1159650
10. Fraioli A, Menunni G, Petracchia L et al. Sulphate-bicarbonate mineral waters in the treatment of biliary and digestive tract diseases. *Clin Ter*, 2010, 161(2): 163-8.
11. Dupont C, Campagne A, Constant F. Efficacy and safety of a magnesium sulfate-rich natural mineral water for patients with functional constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014 Aug, 12(8): 1280-7. doi: 10.1016/j.cgh.2013.12.005.
12. Constant F, Morali A, Arnaud MJ et al. Treatment of idiopathic constipation in infants: comparative and randomized study of two mineral waters (60 cases). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1999, 28(5): 551.
13. Gasbarrini G, Candelli M, Graziosetto RG et al. Evaluation of thermal water in patients with functional dyspepsia and irritable bowel syndrome accompanying constipation. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(16): 2556-2562.
14. Pariente A. A good French water effective against functional constipation. *Rev Prat*, 2014 Feb, 64(2): 183.
15. Кайсинова А.С., Текеева Ф.И., Просольченко А.В., Казарян Т.С. Санаторно-курортное лечение больных с синдромом раздраженного кишечника. *Курортная медицина*, 2015, 2: 104-7.
16. Stewart JJ, Gaginella TS, Olsen WA, Bass P. Inhibitory actions of laxatives on motility and water and electrolyte transport in the gastrointestinal tract. *J Pharmacol Exp Ther*, 1975, 192(2): 458-67.
17. Vu MK, Nouwens MA, Biemond I et al. The osmotic laxative magnesium sulphate activates the ileal brake. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000, 14(5): 587-95.
18. Bothe G, Coh A, Auinger A. Efficacy and safety of a natural mineral water rich in magnesium and sulphate for bowel function: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Nutr*, 2015 Nov 18. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00394-015-1094-8>.
19. Боте Г., Чох А., Ауингер А. Эффективность и безопасность природной минеральной воды, богатой магнием и сульфатами, для функции кишечника. Рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование. *Медицинский совет*, 2016, 14: 100-8.
20. Drossman D.A. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. *Gastroenterology*, 2006, 130(5): 1377-90.
21. Rome Foundation (2006) Rome III diagnostic criteria for functional gastrointestinal disorders. URL: <http://www.romecriteria.org/criteria>.
22. Захарова И.Н., Творогова Т.М., Мумладзе Э.Б. и др. Лечебная минеральная вода: от прошлого к будущему. *Медицинский совет*, 2015, 14: 106-13.
23. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Гаврюшова Л.П. и др. Применение минеральной воды «Донат Mg» при соматической патологии у детей. Пособие для практикующих врачей-педиатров. М., 2004.
24. Захарова И.Н., Елезова Л.И., Степурина Л.Л. и др. Применение природной минеральной воды, обогащенной магнием, при лечении запоров у детей. *Вопросы современной педиатрии*, 2013, 12(3): 56-63.
25. Эфендиева М.Т., Бадшиева В.А., Русенко Н.И. Магнийсодержащие минеральные воды в лечении больных с кардиальными проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры*, 2006, 6: 31-3.
26. Шмаков Н.А. Физические факторы в санаторно-курортной терапии больных хроническим бескаменным холециститом: дис... канд. мед. наук: 14.00.51. М., 2003. 130 с.
27. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Клиническое значение синдрома «перекреста» функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии*. 2013;5:17-22.
28. 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.
29. Фролков В.К. Механизмы влияния «Донат Mg» на обмен веществ и заболевания желудочно-кишечного тракта. URL: http://donatmg.ru/issledov/klinika/2009/09/29/klinika_13.html.
30. Фролков В.К. Влияние «Донат Mg» на резистентность слизистой желудка при действии стрессорных факторов. URL: http://donatmg.ru/issledov/klinika/2009/09/29/klinika_12.html.
31. Балаболкин М.И. Изучение влияния «Донат Mg» на состояние больных инсулинонезависимым сахарным диабетом. URL: http://donatmg.ru/issledov/klinika/2009/09/29/klinika_17.html.
32. Смирнова Г.Е., Елезова Л.И., Шмаков Н.А. Использование минеральной воды «Донат Mg» в комплексной реабилитации сахарным диабетом 1 типа. Материалы Международного конгресса «Здравица-2008». М., 2008: 181-2.
33. Коровина Н.А., Творогова Т.М., Гаврюшова Л.П. Применение препаратов магния при сердечно-сосудистых заболеваниях у детей и подростков. URL: <http://medi.ru/doc/170302.htm>.

ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЛЕКСНОГО СЛАБИТЕЛЬНОГО В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАПОРОВ

У ПАЦИЕНТОВ, ДЛИТЕЛЬНО ПРИМЕНЯЮЩИХ СЛАБИТЕЛЬНЫЕ РАЗДРАЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

В статье сформулированы диагностические критерии хронического запора, приводятся эпидемиологические данные о распространенности данного состояния среди населения, перечислены основные виды слабительных препаратов. Представлены данные автора статьи о возможности комбинированной терапии тримебутином и комплексным слабительным в форме микроклизмы пациентов с феноменом «ленивой толстой кишки», развивающимся на фоне длительного приема слабительных, оказывающих раздражающее действие. В заключении сделаны выводы о хорошей переносимости и значительной эффективности комбинированной терапии препаратами, нормализующими моторику толстой кишки, в сочетании с микроклизмой на основе натрия цитрата, натрия лаурилсульфоацетата и раствора сорбитола у таких пациентов.

Ключевые слова: запор, слабительные раздражающего действия.

M.S. TURCHINA, PhD in Medicine

Oryol State University named after I.S. Turgenev, MoH RF

APPLICATION OF A COMBINATION LAXATIVE IN THE TREATMENT OF CHRONIC CONSTIPATION IN PATIENTS WITH PROLONGED USE OF IRRITANT LAXATIVES

The article outlines the diagnostic criteria for chronic constipation, provides epidemiological data on the prevalence of the condition among the population, and specifies the main types of laxatives. The author presents own findings on the possibility of combined treatment with trimebutine and a combination microenema laxative for patients with "lazy bowel" syndrome which develops against a background of long-term use of irritant laxatives. The author concludes on the good tolerability and positive efficacy of the combination therapy involving drugs which normalize intestinal motility and micro-enemas containing sodium citrate, sodium lauryl sulfoacetate and sorbitol solution in such patients.

Keywords: constipation, irritant laxatives.

Под термином «хронический запор» понимают симптомокомплекс, проявляющийся нарушением опорожнения толстого кишечника и изменением частоты дефекаций. Согласно «Римским критериям III» (2006), функциональный запор диагностируется, если у пациента имеют место натуживание при акте дефекации, чувство неполного опорожнения кишечника, ощущение блокады в аноректальной области, необходима мануальная помощь при акте дефекации, твердый стул, соответствующий 1–2 типу по Бристольской шкале формы кала, более чем в 25% случаев на протяжении не менее чем 6 мес. до обращения к врачу, а также частота дефекаций менее трех раз в неделю. Тем не менее большая часть врачей и пациентов обращают внимание именно на частоту дефекаций, игнорируя прочие симптомы хронического запора [3, 6, 7].

Проблема хронических запоров весьма актуальна в современном обществе. Хронические запоры – это одно из наиболее распространенных функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта [1]. Среди жителей западных стран, по различным данным, запорами страдают от 2 до 27% населения [2, 3]. В России, по данным одного из исследований, на запор жалуются 34,3% населения, а соответствуют «Римским критериям III» 16,5%

[6]. Данное состояние распространено среди лиц обоего пола, во всех возрастных группах, однако чаще встречается у пожилых [1]. При этом имеется отчетливая тенденция к увеличению распространенности запоров среди лиц молодого возраста [3].

Длительно существующий запор приводит к значительному снижению качества жизни пациентов, ухудшению социальной адаптации, повышает риск развития колоректального рака [1].

В развитии функциональных запоров большую роль играют генетическая предрасположенность, психосоциальные факторы, в т. ч. большая распространенность депрессивных состояний, алиментарные факторы, нарушение моторно-эвакуаторной функции толстой кишки и снижение порога висцеральной чувствительности. Кроме того, в развитии функциональных расстройств кишечника предполагается роль перенесенной инфекции, провоцирующей синдром избыточного бактериального роста и хронического воспаления в стенке кишечника [1, 5].

Зачастую пациенты, страдающие хроническим запором, предпочитают лечиться самостоятельно, используя слабительные препараты [4, 5]. К основным группам препаратов, влияющих на акт дефекации, относят препараты, увеличивающие объем каловых масс (препараты,

содержащие семя подорожника, метилцеллюлоза и т. д.), миотропные спазмолитики, улучшающие перистальтику кишечника (тримебутин, мебеверин), препараты, оказывающие раздражающее действие (препараты сенны, бисакодил и т. д.), осмотические слабительные (лактолоза, макрогол, лактитол и т. д.), агонисты серотонинергических рецепторов (прукалоприд), препараты, оказывающие смазывающее действие и способствующие размягчению каловых масс (глицерол, миндальное масло, вазелиновое масло) [7]. Наиболее часто пациенты самостоятельно используют препараты растительного происхождения, оказывающие раздражающее действие на рецепторы толстой кишки, содержащие сенну, считая такие средства безвредными для организма. При этом на приеме у врача зачастую они не сообщают о приеме слабительных препаратов, считая эту информацию незначительной. Однако длительный прием препаратов сенны имеет дозозависимый эффект, приводя со временем к необходимости увеличения суточной дозы препарата в 8–10 раз. Через 5 лет приема на эти препараты отвечает каждый 2-й пациент, а через 10 лет – только каждый 10-й [4]. В итоге длительный прием подобных средств приводит к формированию «ленивой толстой кишки» и прогрессированию запоров, которые трудно поддаются терапии. Кроме того, длительный бесконтрольный прием препаратов сенны способствует развитию псевдомеланоза толстой кишки, являющегося предраковым состоянием [4, 7].

В развитии функциональных запоров большую роль играют генетическая предрасположенность, психосоциальные факторы, в т. ч. большая распространенность депрессивных состояний, алиментарные факторы, нарушение моторно-эвакуаторной функции толстой кишки и снижение порога висцеральной чувствительности

Основой терапии хронических запоров в первую очередь должно стать изменение образа жизни и характера питания [7]. При выявлении бесконтрольного приема слабительных препаратов, содержащих сенну, необходимы их отмена и назначение препаратов, восстанавливающих нормальную моторику толстой кишки. В составе комплексной терапии таким пациентам можно назначать слабительные препараты, оказывающие размягчающее действие на каловые массы, либо осмотические слабительные. При этом длительный постоянный прием одних и тех же слабительных препаратов недопустим [4].

Лечение пациентов с феноменом «ленивой толстой кишки», возникающим на фоне длительного приема препаратов, оказывающих раздражающее действие, должно быть комплексным и требует коррекции диеты и образа жизни в сочетании с назначением препаратов, восстанавливающих моторику толстой кишки. Для достижения более быстрого эффекта возможно сочетанное назначение препаратов местного действия в виде свечей и микроклизм.

Механизм действия микроклизм на основе натрия цитрата, натрия лаурилсульфоацетата и раствора сорбита, имеющих в качестве вспомогательного вещества глицерол (дополнительно способствует размягчению каловых масс), заключается в пептизации каловых масс и вытеснении из них связанной воды, а также в стимуляции поступления воды в просвет кишки из кровеносного русла. Это приводит к разжижению каловых масс и облегчению акта дефекации. При этом препарат не оказывает системного действия и безопасен при использовании.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На протяжении 3 мес. амбулаторного приема врача-гастроэнтеролога были отобраны пациенты с хроническим запором, соответствующим «Римским диагностическим критериям III». Среди них до обращения к врачу самостоятельно слабительные препараты принимали 84% (123 человека). Большая часть пациентов, занимавшихся самолечением, – пациенты пожилого возраста (рис. 1).

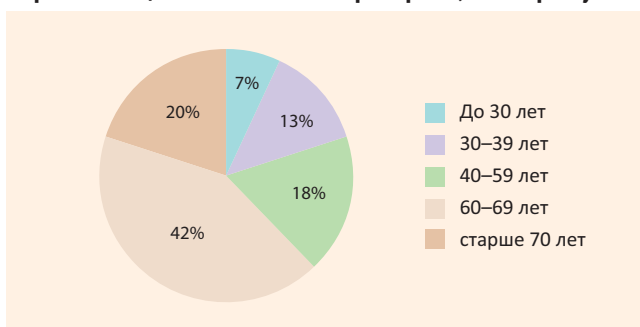
В дальнейшем в исследование было включено 36 больных (из них 23 женщины и 13 мужчин в возрасте от 47 до 65 лет), страдающих хроническим запором более 6 мес. и принимавших до обращения к врачу-гастроэнтерологу препараты сенны. Средний возраст пациентов – 65 ± 2 года. Большую часть составляли женщины (67,8%).

Часть из пациентов, включенных в исследование (12 человек), ранее предпринимали попытки отказаться от слабительных препаратов, однако при их отмене самочувствие быстро ухудшалось, возникали длительные периоды задержки стула, сопровождавшиеся выраженным абдоминальным дискомфортом.

Критерии исключения из исследования: органическая патология толстого кишечника и наличие симптомов тревоги (анемия, лимфоаденопатия, беспричинное снижение веса, наличие крови в кале). Все пациенты, включенные в исследование, были осмотрены врачом-проктологом. Кроме того, всем была проведена колоноскопия либо ирригоскопия для исключения органической патологии толстой кишки.

Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на две группы: 1-я группа (17 человек) получала микроклизмы (натрия цитрат, натрия лаурилсульфоацетат,

Рисунок 1. Распределение пациентов, самостоятельно принимающих слабительные препараты, по возрасту



р-р сорбитола) по требованию в сочетании с тримебутином (200 мг 3 р/сут), 2-я группа (19 человек) – монотерапию тримебутином. Кроме того, пациентам были даны рекомендации по нормализации двигательного режима и характера питания. Оценка результатов терапии проводилась спустя 14 и 28 дней после назначения препаратов.

Оценивались изменение частоты дефекаций, формы стула в соответствии с Бристольской шкалой формы кала, переносимость терапии. Помимо этого до начала терапии и через 1 мес. проводилась оценка качества жизни пациентов с использованием шкалы SF-36.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты, включенные в исследование, отмечали, что на протяжении последних месяцев им требовалось увеличивать дозы слабительных, содержащих сенну, либо кратность их приема. В то же время эффект от приема слабительных был неудовлетворительным. 37% пациентов отмечали частоту дефекаций реже 1 раза в неделю, 65% – чувство неполного опорожнения толстой кишки, 77% – стул, соответствующий 1 и 2 типу по Бристольской шкале формы стула. При оценке качества жизни до начала исследования отмечался низкий уровень удовлетворенности собственным здоровьем. Около 89% всех пациентов, включенных в исследование, предъявляли жалобы на чувство абдоминального дискомфорта, существенно ухудшающее их повседневную активность.

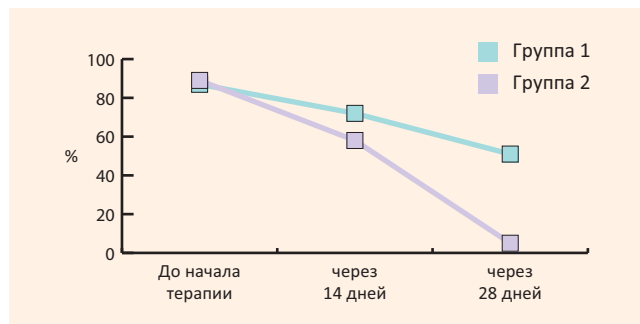
Лечение пациентов с феноменом «ленивой толстой кишки», возникающим на фоне длительного приема препаратов, оказывающих раздражающее действие, должно быть комплексным и требует коррекции диеты и образа жизни в сочетании с назначением препаратов, восстанавливающих моторику толстой кишки

Через 14 дней терапии жалобы на абдоминальный дискомфорт и чувство неполного опорожнения кишечника предъявляли 58%, а через 28 дней – лишь 32% пациентов 1-й группы, в то время как среди пациентов 2-й группы этот показатель составил 72 и 31% соответственно (рис. 2).

На фоне комбинированной терапии тримебутином в комплексе с микроклизмой отмечалась нормализация стула по Бристольской шкале формы кала (тип 4) через 14 дней у 86% пациентов и у 77% пациентов через 28 дней. У пациентов, получавших монотерапию тримебутином, нормализация формы стула наблюдалась в 89% случаев через 14 дней и в 56% через 1 мес.

Частота стула как у пациентов, получавших комбинированную терапию, так и у получавших лишь тримебутин, в среднем составляла 1 дефекацию в неделю через 14 дней терапии, спустя 28 дней этот показатель составлял 2-3 дефекации в неделю. Вместе с тем среди пациентов 1-й группы, получавших дополнительно микроклизму, не было жалоб на наличие неполного опорожнения кишечника, в

Рисунок 2. Динамика проявлений абдоминального дискомфорта на фоне комбинированной терапии тримебутином и микроклизмой (натрия цитрат, натрия лаурилсульфоацетат, р-р сорбитола) в сравнении с монотерапией тримебутином



то время как среди пациентов 2-й группы 20% отмечали подобный симптом даже спустя 28 дней терапии.

На протяжении всего исследования отмечались хорошая переносимость и отсутствие побочных эффектов терапии в обеих группах.

ВЫВОДЫ

1. Большая часть пациентов, особенно пожилого возраста, страдающих хроническим запором, до обращения к врачу самостоятельно используют слабительные препараты.
2. Пациенты старшей возрастной группы предпочитают использовать слабительные препараты растительного происхождения, содержащие экстракты сенны.
3. На фоне комбинированной терапии тримебутином в сочетании с микроклизмой (натрия цитрат, натрия лаурилсульфоацетат, р-р сорбитола) отмечаются более быстрое купирование симптомов абдоминального дискомфорта и нормализация стула у пациентов с феноменом «ленивой толстой кишки». Такие результаты позволяют сделать заключение о хорошей переносимости, безопасности и эффективности данной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Louis Wing Cheong Liu. Chronic constipation: Current treatment options. *Can J Gastroenterol*, 2011, 25(Suppl B): 22B–28B.
2. Pare P et al. An epidemiological survey of constipation in Canada definitions rates demographics and predictors of health care see king. *Am J gastroenterol*, 2001, 96: 3130–3137.
3. Zembo A, Camilleri M. Chronic constipation. *N Engl J Med*, 2003, 349: 1360–1368.
4. Агафонова Н.А., Яковенко Э.П. Синдром хронического запора у пациентов, злоупотребляющих слабительными раздражающего действия. *РМЖ*, 2010, 28: 1735–1736.
5. Комиссаренко И.А., Левченко С.В. Запор в пожилом возрасте: причины и лечение. *Фарматека*, 2015, 10: 26–30.
6. Лазебник Л.Б. Распространенность и факторы риска запоров у взрослого населения Москвы (по данным популяционного исследования «МУЗА»). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2011, 3: 68–73.
7. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г., Гвинтовкина Т.О., Левченко О.Б. Хронический запор, подходы к постановке диагноза и лечению. *Фарматека*, 2011, 12: 74–79.

РОЛЬ ПРОБИОТИКОВ

В ЛЕЧЕНИИ *HELICOBACTER PYLORI*-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Helicobacter pylori (Hp) является распространенным грамотрицательным, жгутиковым спиральным микроорганизмом, инфицирующим слизистую оболочку желудка. В 1994 г. Международное агентство по изучению рака включило *H. pylori* в список канцерогенов первой группы. Терапевтические варианты лечения инфекции, вызванной бактерией *H. pylori*, направленные на полное ее уничтожение, включают в себя различные сочетания ингибиторов протонного насоса совместно с двумя или тремя антибиотиками. Такой комплексный подход обладает по своему существу высокими рисками возникновения побочных эффектов и несоблюдения лечения. Согласно Маастрихтскому соглашению с целью снижения риска побочных эффектов на микробиоценоз ЖКТ и повышения эффективности эрадикации целесообразно добавление пробиотиков в схемы эрадикации. Доказана способность некоторых штаммов пробиотиков вызывать эрадикацию при монотерапии. Тем не менее при анализе данных в подгруппах лишь некоторые штаммы сохраняли клиническую значимость, в т. ч. различные штаммы рода *Lactobacillus*. Штамм *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 (субстанция Pylopass, входит в состав торгового наименования Хелинорм) показывает снижение уровня колонизации *H. pylori* и может использоваться в схеме эрадикационной терапии с целью повышения ее эффективности и безопасности.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, пробиотики, антихеликобактерная терапия, Хелинорм.

E.Y. Plotnikova, MD, Prof., T.Y. Gracheva, MD, Prof

Kemerovo State Medical University, Russia's Ministry of Health

THE ROLE OF PROBIOTICS IN THE TREATMENT OF *HELICOBACTER PYLORI* ASSOCIATED DISEASES

Helicobacter pylori (Hp) is a widespread gram-negative, spiral microorganism with flagella that infects the stomach lining. In 1994, the International Agency for Research on Cancer included *H. pylori* in the list of group 1 carcinogens. Therapeutic options for the treatment of infections caused by *H. pylori* and aimed at its complete eradication include various combinations of a proton pump inhibitor with two or three antibiotics. This integrated approach is basically associated with a high risk of side effects and non-compliance with treatment. According to the 5 Maastricht Treaty, in order to reduce the risk of side effects on the gastrointestinal tract microbiocenosis and increase the eradication efficacy, it is recommended to complement eradication schemes with probiotics. The ability of certain strains of probiotics to promote eradication during monotherapy has been proved. However, the analysis of findings in subgroups showed that only certain strains including different strains of *Lactobacillus* could maintain clinical significance. *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 (Pylopass, a part of the Helinorm trade name) demonstrated a decrease in the level of *H. pylori* colonization and can be used in eradication schemes to enhance the effectiveness and safety of treatment.

Keywords: *Helicobacter pylori*, probiotics, anti-*Helicobacter pylori* therapy, Helinorm.

Н *elicobacter pylori* (Hp) является распространенным грамотрицательным, жгутиковым спиральным микроорганизмом, который выживает под слоем слизи, покрывающей желудочный эпителий. Хроническая Hp-инфекция поражает более 50% населения мира. *H. pylori* этиологически связана с язвенной болезнью желудка, MALT-лимфомой и аденокарциномой желудка.

Искоренение хеликобактерной инфекции является сложной задачей. Несмотря на более чем 30-летний опыт в лечении ассоциированных с Hp заболеваний, идеальная схема лечения еще не разработана. «Ловушки», связанные с безуспешным лечением, включают резистентность к антибиотикам, увеличение бактериальной вирулентности, неблагоприятные реакции на лекарства, различные фармакокинетические и фармакодинамические факторы, такие как взаимодействия препаратов и CYP2C19-полиморфизм хозяина. За последнее десятилетие наблюдается огромный интерес к агентам, которые могут повысить вероятность успешной эрадикации Hp, в т. ч. к пробиотикам [1].

Несмотря на то что слизистая оболочка желудка исторически считалась почти стерильной, благодаря своей кислой среде, нормальный человеческий желудок на самом деле имеет богатую микрофлору [2]. Микробная обсемененность в желудке ниже по сравнению с другими отделами желудочно-кишечного тракта [3] и представлена более чем 130 семействами из 13 типов, из которых доминирующими являются представители Proteobacteria, Bacteroides, Actinobacteria, Fusobacteria [4–6]. В то время как взаимодействие *H. pylori* с иммунной системой и слизистой оболочкой желудка человека хорошо описано, точные роли других компонентов желудочной микробиоты остаются до конца неизученными [1]. Поэтому существует потенциал для терапевтического использования пробиотиков для восстановления нормальной желудочной микробиоты [4]. Наиболее часто используемые с этой целью пробиотические бактерии принадлежат к родам *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, часто используются дрожжи, такие как *Saccharomyces boulardii* [7].

Пробиотики имеют несколько механизмов по восстановлению слизистой оболочки желудка при лечении Hp-ассоциированных заболеваний.

Например, пробиотики могут быть непосредственно бактериостатическим или бактерицидным агентами. *L. reuteri* секретирует метаболит reuterin, который активен в отношении различных грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов, простейших и дрожжей [25].

Было проведено три хорошо продуманных двойных слепых рандомизированных контролируемых исследования, которые изучали аддитивный эффект пробиотиков к стандартной терапии антибиотиками при антихеликобактерной (АХТ) терапии [28]. Лечение с помощью *L. reuteri* приводило к уменьшению активности воспаления как в антральном отделе, так и в теле желудка [29].

Были опубликованы 11 метаанализов по оценке эффективности пробиотиков в качестве вспомогательных веществ для антибиотиков для эрадикации *Hp* [31–42]. Все исследования обнаружили, что добавление пробиотика в схемы антибиотикотерапии увеличивает эффективность лечения с отношением шансов в пределах от 1,12 до 2,07. Метаанализ Li и соавт. привел к аналогичному выводу [43]. Хотя на лечение пробиотиками приходится лишь небольшая часть их анализа, они использовали новую надежную методологию, которая определила, что добавление пробиотика к стандартной 7-дневной тройной АХТ повышает эффективность эрадикации *Hp* весьма существенно (OR – 1,14).

Недавний метаанализ 14 рандомизированных исследований показал, что добавление в антихеликобактерные схемы антибиотикотерапии определенных пробиотиков может быть эффективным в повышении процента эрадикации и полезным для пациентов с недостигнутой эрадикацией *Hp* [31].

Микробиологи из Organobalance GmbH (Германия) выделили оригинальный штамм *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648. Он был выбран из 700 различных штаммов рода *Lactobacillus*, в первую очередь благодаря его уникальной способности связываться с *H. pylori* в условиях, существующих в желудке. *Lactobacillus reuteri* штамм DSMZ 17648 связывается с *Hp*, затем эвакуируется из желудочно-кишечного тракта, уменьшая количество этих бактерий в желудке без антибиотиков и связанным с ними риском осложнений [46]. Данный штамм бактерий, имеющий статус GRAS (Generally Recognized As Safe – абсолютно безопасный), одобрен FDA. Далее было начато производство субстанции Pylopass™ на основе штамма *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648. Технология производства этой субстанции принципиально отличается от производства других пробиотиков. Так как наиболее важным фактором является способность к коагрегации с *Helicobacter pylori*, при производстве Pylopass™ выполняется стандартизация по уровню коагрегации. Этот метод отличается от традиционных методов производства пробиотиков, при которых ферментация производится для достижения определенного количества клеток. Это значит, что ферментация продукта Pylopass™ выполняется до достижения наивысшей способности к агрегации. Далее клетки отбираются, связываются с матрицей и высушиваются методом распыления до получения свободнотекущего порошка. Субстанция Pylopass™ выдерживает изменения условий

окружающей среды, в том числе низкие pH, и остается высокостабильной при хранении. Pylopass коагрегирует с *H. pylori*, позволяет уменьшить общую бактериальную обсемененность желудка, что снижает риск развития гастрита, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Pylopass связывается исключительно с *H. pylori* и не влияет на другую микрофлору пищеварительного тракта.

Н. Mehling и соавт. провели пилотное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 22 *Hp*+ пациентов, у которых не было гастроинтестинальных симптомов, но они имели положительный результат C^{13} УДТ выше порога 12‰, что указывало на умеренно высокую колонизацию *H. pylori*. Уровень обсеменения *H. pylori* в динамике определялся с помощью C^{13} УДТ после 14 дней приема препарата, а также через 6, 12 и 24 недели после окончания приема препарата. Всем пациентам назначались *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 Pylopass в суточной дозе 2×10^{10} КОЕ, контрольную группу составили *Hp*+ волонтеры, которые получали плацебо. В опытной группе наблюдалось значительное снижение концентрации *H. pylori* ($p < 0,05$). У пациентов не было отмечено никаких побочных эффектов в течение 14 дней приема плацебо или *L. reuteri* DSMZ17648 Pylopass. Полученные данные согласуются с результатами исследования данного продукта *in vitro*. Результаты данного исследования подтверждают потенциал Pylopass в качестве нового способа снижения нагрузки *H. pylori*. [47].

Holz С. и соавт. закончили в декабре 2014 г. углубленное пилотное плацебо-контролируемое исследование *L. reuteri* DSMZ17648 Pylopass, который был использован для оценки влияния на *H. pylori* бессимптомных *Hp*+ испытуемых. В исследование были включены 128 волонтеров (47 пар близнецов и 34 одиночек), которые имели положительный C^{13} УДТ. Назначение плацебо не привело к сильному изменению C^{13} УДТ ($D_{\text{placebo}} -0,6 \pm 5,3$), в то время как прием *L. reuteri* DSMZ17648 Pylopass привел к выраженному снижению показателей C^{13} УДТ ($D_{\text{verum}} -4,9 \pm 7,8$, $p = 0,026$ по сравнению с плацебо), что говорит о значительном уменьшении колонии *H. pylori* в желудке. С увеличением уровня колонизации эффект уменьшения КОЕ *H. pylori*, вызванный приемом *L. reuteri* DSMZ17648 Pylopass, оказывался сильнее. Этот эффект снижения количества *H. pylori* продолжался и по окончании лечения. Потенциальный эффект плацебо был значительно ниже, чем действие *L. reuteri* DSMZ17648 Pylopass. В ходе исследования не было зарегистрировано каких-либо изменений в качестве жизни, например в физической деятельности, питании или здоровье, о которых обследуемые сообщали в анкете. Никаких побочных эффектов не было отмечено ни в одной группе исследования [48].

В обоих исследованиях добавление *Lactobacillus reuteri* штамма DSMZ 17648 значительно уменьшило количество *H. pylori* при динамическом исследовании с помощью теста дыхания мочевины, в то время как при приеме плацебо не было никакого эффекта. Важно отметить, что исследования проводились с участием пациентов с *Hp*-инфекцией, ни один из них не имел каких-либо симптомов заболевания. Известно, что *Hp* способствуют

возникновению рака желудка даже у пациентов без каких-либо симптомов [46, 49]. Способность *Lactobacillus reuteri* штамма DSMZ 17648 уменьшать обсеменение слизистой желудка Нр делает эти исследования особенно важными.

С конца 2014 г. в России появился препарат *L. reuteri* DSMZ17648 Pylorass под коммерческим названием Хелинорм. Продолжительность курса приема Хелинора составляет 4 недели. В день достаточно принимать 1–2 капсулы во время еды, запивая небольшим количеством воды. Благодаря высокой безопасности Хелинорм® может назначаться детям старше 6 лет. Препарат можно назначать в виде монотерапии или в комплексной схеме антихеликобактерного лечения для повышения его эффективности, особенно сегодня, когда резко растет резистентность к применяемым в этой схеме антибиотикам [50].

За период существования в России были проведены оригинальные исследования с применением Хелинора. Доктор медицинских наук Д.С. Бордин и соавт. показали, что 28-дневный прием *L. reuteri* DSMZ17648 сопровождается снижением обсемененности слизистой оболочки желудка НР (по 13С-УДТ), при этом эффективность зависит от кратности: при приеме 1 раз в день положительная динамика наблюдалась у 51,9% больных, при 2-кратном – у 70,4%. На фоне монотерапии отмечена положительная динамика симптомов диспепсии – как снижение доли больных с симптомами, так и уменьшение их интенсивности и при двукратном, и при однократном приеме Хелинора. Независимо от кратности приема уменьшение степени воспаления наблюдалось в 25–28,6% наблюдений [51].

В исследовании профессора Ю.П. Успенского и соавт. участвовали 60 пациентов, которые были разделены на 3 группы по 20 человек. Пациенты группы 1 (группа активного контроля) принимали в течение 10 дней омепразол 20 мг 2 р/сут; кларитромицин 500 мг 2 р/сут; амоксициллин 1000 мг 2 р/сут; висмут трикалия дицитрат (ВДТ) 240 мг 2 р/сут. Пациенты группы 2 (группа активного контроля) принимали в течение 10 дней все перечисленные препараты, кроме ВДТ. К терапии пациентов группы 3 (основная группа) был добавлен Хелинорм по 1 капсуле 2 р/сут во время еды в течение 28 дней. Динамическое обследование проводилось по окончании курса терапии и через 2 мес. от начала наблюдения. Во всех 3 группах наблюдалось статистически значимое уменьшение частоты встречаемости более в животе: $p < 0,01$ для всех групп. Улучшение качества жизни ($p < 0,01$) наблюдалось у пациентов 2 и 3 групп. Гистологическое исследование биоптатов показало, что после проведенной терапии *H. pylori* определялся только у 1 пациента в группе 3 (Хелинорм), в противоположность 6 и 3 пациентам групп 1 и 2 соответственно. Прием Хелинора вместе со стандартной эрадикационной терапией повышал эффективность эрадикации *H. pylori* на 10%; способствовал купированию абдоминального болевого синдрома при ЯБ ДПК; имел хорошую переносимость и безопасность; улучшал показатели качества жизни [52].

8–9 октября 2015 г. было проведено очное заседание по выработке соглашений V Маастрихтского консенсуса (Флоренция, Италия) с участием 43 специалистов из 24 стран в пяти рабочих группах по основным направлениям консенсуса. Итоги соглашений были опубликованы [53, 54]. Пятая рабочая группа разрабатывала тематику *H. pylori* и микробиота желудка. Два последних утверждения посвящены эффективности пробиотиков в комплексе антихеликобактерной терапии.

Утверждение 9: Показано, что лишь некоторые пробиотики эффективны в снижении побочных эффектов со стороны ЖКТ, вызываемых эрадикационной терапией против *H. pylori*. Выбор конкретных штаммов должен проводиться только на основе доказанной клинической эффективности. Уровень доказательности: умеренный. Класс рекомендаций: сильная рекомендация. Цель добавления пробиотиков в схемы эрадикации – снижение риска побочных эффектов через влияние на микробиоценоз ЖКТ и повышение эффективности эрадикации. В ряде метаанализов показана эффективность микроорганизма рода *Lactobacillus*. Сложность интерпретации результатов исследований заключается в различиях изучаемых видов и штаммов, дозировок и длительности приема пробиотиков.

Утверждение 10: Некоторые пробиотики могут оказывать благоприятное воздействие на результаты эрадикации *H. pylori*. Уровень доказательности: очень низкий. Класс рекомендаций: слабая рекомендация. Пробиотики могут подавлять *H. pylori* за счет действия нескольких механизмов, включая высвобождение антибактериальных веществ (бактериоцинов) или конкуренцию с *H. pylori* в ходе колонизации и выживания. Доказана способность некоторых штаммов пробиотиков вызывать эрадикацию при монотерапии. В ряде метаанализов оценивалась способность пробиотиков к повышению эффективности эрадикационной терапии против *H. pylori* с положительными результатами [6, 34]. Тем не менее при анализе данных в подгруппах лишь некоторые штаммы сохраняли клиническую значимость, в т.ч. различные штаммы рода *Lactobacillus*, штаммы *Bifidobacterium* и *S. boulardii*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пробиотики, как правило, считаются безопасными агентами для применения, а ряд штаммов уже получили признание для использования при различных заболеваниях. Введение безопасных пробиотиков в качестве адъюванта антихеликобактерной терапии представляется весьма перспективным. Дальнейшие исследования механизмов прямых и косвенных эффектов влияния пробиотиков на *H. pylori* может помочь не только улучшить лечение, но и способствовать новому пониманию некоторых аспектов патогенеза взаимоотношений *H. pylori* с человеком. Новый продукт Хелинорм предлагает альтернативный способ снижения колонизации *H. pylori* и повышения эффективности и безопасности эрадикационной схемы.



Инновация, разработанная немецкими учеными*

ПРОИЗВЕДЕНО ИЗ СЫРЬЯ PYLOPASS™

Торговая марка Organobalance GmbH (Берлин, Германия)

НОВИНКА



● Курс 4 недели

* Состав Хелинорма (Pylorpass) уникален, среди БАД, реализуемых в России по данным IMS на декабрь 2016 г.

ИЗГОТОВИТЕЛЬ: ООО «Крафт»,

РФ, 197002, г. Санкт-Петербург, пр. Медиков, д. 5, лит. В, пом. 7-Н

(адрес производства: Б – 634034, Томская обл., г. Томск, ул. Нахимова, 8/2, стр.2).

МАРКЕТИНГ И ДИСТРИБЬЮЦИЯ: АО «Нижфарм»,

РФ, 603950, г. Нижний Новгород, Бокс №459, ул. Салганская, д. 7,

тел. +7 831 278 80 88, факс +7 831 430 72 13

Свидетельство о государственной регистрации:

№ - RU.77.99.88.003.E.004273.09.16 от 27.09.2016 г.

ТУ 9197-010-56264254-14

Продукт прошел добровольную сертификацию.

Имеются противопоказания. Реклама.



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boltin D. Probiotics in Helicobacter pylori-induced peptic ulcer disease. *Clinical gastroenterology*, 2016, 30(1): 99–109.
2. Ianaro G, Molina-Infante J, and Gasbarrini A. Gastric microbiota. *Helicobacter*, 2015, 20: 68–71.
3. Delgado S, Cabrera-Rubio R, Mira A, Suárez A and Mayo B. Microbiological survey of the human gastric ecosystem using culturing and pyrosequencing methods. *Microb Ecol*, 2013, 65: 763–772.
4. Andersson AF, Lindberg M, Jakobsson H, Bäckhed F, Nyrén P and Engstrand L. Comparative analysis of human gut microbiota by barcoded pyrosequencing. *PLoS One*, 2008, 3: e2836.
5. Bik EM, Eckburg PB, Gill SR, Nelson KE, Purdom EA, Francois F et al. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 732–737.
6. Li X, Wong GL, To K, Wong VW, Lai LH, Chow DK et al. Bacterial microbiota profiling in gastritis without Helicobacter pylori infection or non-steroidal anti-inflammatory drug use. *PLoS One*, 2009, 4(e7985).
7. Saxelin M, Tynkynen S, Mattila-Sandholm T and de Vos, W.M. Probiotic and other functional microbes: from markets to mechanisms. *Curr Opin Biotechnol*, 2005, 16: 204–211.
8. Saha A, Hammond CE, Beeson C, Peek RM, and Smolka AJ. Helicobacter pylori represses proton pump expression and inhibits acid secretion in human gastric mucosa. *Gut*, 2010, 59: 874–881.
9. Schepp W, Dehne K, Herrmuth H, Pfeffer K and Prinz C. Identification and functional importance of IL-1 receptors on rat parietal cells. *Am J Physiol*, 1998, 275: G1094–G1105.
10. Celli JP, Turner BS, Afhdal NH, Keates S, Ghiran I, Kelly CP et al. Helicobacter pylori moves through mucus by reducing mucin viscoelasticity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 1432.
11. Bovenkamp Van de, Jeroen HB, Mahdavi J, Korteland-Van Male AM, Büller HA, Einerhand AWC et al. The MUC5AC glycoprotein is the primary receptor for Helicobacter pylori in the human stomach. *Helicobacter*, 2003, 8: 521–532.
12. Tanaka S, Mizuno M, Maga T, Yoshinaga F, Tomoda J, Nasu J et al. H. pylori decreases gastric mucin synthesis via inhibition of galactosyltransferase. *Hepato gastroenterology*, 2003, 50: 1739–1742.
13. Peterson AJ, Menheniott R, O'Connor L, Walduck AK, Fox JG, Kawakami K et al. Helicobacter pylori infection promotes methylation and silencing of trefoil factor 2, leading to gastric tumor development in mice and humans. *Gastroenterology*, 2010, 139: 2005–2017.
14. Nakayama M, Kimura M, Wada A, Yahiro K, Ogushi K, Niidome T et al. Helicobacter pylori VacA activates the p38/activating transcription factor 2-mediated signal pathway in AZ-521 cells. *J Biol Chem*, 2004, 279: 7024–7028.
15. Guruge JL, Falk PG, Lorens RG, Dans M, With HP, Blaser MJ, Berg DE, Gordon JL. Epithelial attachment alters the outcome of Helicobacter pylori infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, Mar, 31, 95(7): 3925–30.
16. Yang Y, Chuang C, Yang H, Lu C and Sheu B. Lactobacillus acidophilus ameliorates H. pylori-induced gastric inflammation by inactivating the Smad7 and NFκB pathways. *BMC Microbiol*, 2012, 12: 38.
17. Yu H, Liu W, Chang Z, Shen H, He L, Wang S et al. Probiotic BIFICO cocktail ameliorates Helicobacter pylori induced gastritis. *World J Gastroenterol*, 2015, 21: 6561–6571.
18. Keersmaecker De Sigrid CJ, Verhoeven TLA, Desair J, Marchal K, Vanderleyden J et al. Strong antimicrobial activity of Lactobacillus rhamnosus GG against Salmonella typhimurium is due to accumulation of lactic acid. *FEMS Microbiol Lett*, 2006, 259: 89–96.
19. Cunningham-Rundles S, Ahnre S, Bengmark S, Johann-Liang R, Marshall F, Metakis L et al. Probiotics and immune response. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95: S22–5.
20. Mack DR, Michail S, Wei S, McDougall L and Hollingsworth MA. Probiotics inhibit enteropathogenic E. coli adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *Am J Physiol*, 1999, 276: G941–G950.
21. Coconnier MH, Lievin V, Hemery E and Servin AL. Antagonistic activity against Helicobacter infection in vitro and in vivo by the human Lactobacillus acidophilus strain LB. *Appl Environ Microbiol*, 1998, 64: 4573–4580.
22. Valeur N, Engel P, Carbajal N, Connolly E and Ladefoged K. Colonization and Immunomodulation by lactobacillus reuteri ATCC 55730 in the human gastrointestinal tract. *Appl Environ Microbiol*, 2004, 70: 1176–1181.
23. Felley CP, Cortesies-Theulaz I, Rivero JL, Sipponen P, Kaufmann M, Bauerfeind P et al. Favourable effect of an acidified milk (LC-1) on Helicobacter pylori gastritis in man. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2001, 13: 25–29.
24. Conway PL and Kjelleberg S. Protein-mediated adhesion of Lactobacillus fermentum strain 737 to mouse stomach squamous epithelium. *J Gen Microbiol*, 1989, 135: 1175–1186.
25. Spinler JK, Taweechotipat M, Rognerud CL, Ou CN, Tumwasorn S, and Versalovic J. Human-derived probiotic Lactobacillus reuteri demonstrate antimicrobial activities targeting diverse enteric bacterial pathogens. *Anaerobe*, 2008, 14: 166–171.
26. Aiba Y, Nakano Y, Koga Y, Takahashi K and Komatsu Y. A highly acid-resistant novel strain of Lactobacillus johnsonii No. 1088 has antibacterial activity, including that against Helicobacter pylori, and inhibits gastrin-mediated acid production in mice. *Microbiologyopen*, 2015, 4: 465–474.
27. Rugge M, Correa P, Di Mario F, El-Omar E, Fiocca R, Geboes K et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis*, 2008, 40: 650–658.
28. Felley CP, Cortesies-Theulaz I, Rivero JL, Sipponen P, Kaufmann M, Bauerfeind P et al. Favourable effect of an acidified milk (LC-1) on Helicobacter pylori gastritis in man. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2001, 13: 25–29.
29. Francavilla R, Lionetti E, Castelloneta SP, Magistà AM, Maurogiovanni G, Bucci N et al. Inhibition of Helicobacter pylori infection in humans by Lactobacillus reuteri ATCC 55730 and effect on eradication therapy: a pilot study. *Helicobacter*, 2008, 13: 127–134.
30. Pantoflickova D, Cortesies-Theulaz I, Dorta G, Stolte M, Isler P, Rochat F et al. Favourable effect of regular intake of fermented milk containing Lactobacillus johnsonii on Helicobacter pylori associated gastritis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 18: 805–815.
31. Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX and Xiao SD. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during Helicobacter pylori eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25: 155–168.
32. Zou J, Dong J and Yu X. Meta-analysis: Lactobacillus containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for Helicobacter pylori eradication. *Helicobacter*, 2009, 14: 97–107.
33. Sachdeva A and Nagpal J. Effect of fermented milk-based probiotic preparations on Helicobacter pylori eradication: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 21: 45–53.
34. Szajewska H, Horvath A and Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of Saccharomyces boulardii supplementation on Helicobacter pylori eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 32: 1069–1079.
35. Wang Z, Gao Q and Fang J. Meta-analysis of the efficacy and safety of Lactobacillus-containing and Bifidobacterium-containing probiotic compound preparation in Helicobacter pylori eradication therapy. *J Clin Gastroenterol*, 2013, 47: 25–32.
36. Zheng X, Lyu L and Mei Z. Lactobacillus-containing probiotic supplementation increases Helicobacter pylori eradication rate: evidence from a meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig*, 2013, 105: 445–453.
37. Li S, Huang X, Sui J, Chen S, Xie Y, Deng Y et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy of probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy in children. *Eur J Pediatr*, 2014, 173: 153–161.
38. Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X and Zhang G. The effect of probiotics supplementation on Helicobacter pylori eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PLoS One*, 2014, 9: e111030.
39. Zhu R, Chen K, Zheng Y, Zhang H, Wang J, Xia Y et al. Meta-analysis of the efficacy of probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy. *World J Gastroenterol*, 2014, 20: 18013–18021.
40. Zhang M, Qian W, Qin Y, He J and Zhou Y. Probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 2015, 21: 4345–4357.
41. Gong Y, Li Y and Sun Q. Probiotics improve efficacy and tolerability of triple therapy to eradicate Helicobacter pylori: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8: 6530–6543.
42. Tyagi AK, Prasad S. Commentary: Probiotic and technological properties of Lactobacillus spp. strains from the human stomach in the search for potential candidates against gastric microbial dysbiosis. *Front. Microbiol*, 2014, 5: 766.
43. Li B, Threapleton DE, Wang J, Xu J, Yuan J, Zhang C et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for Helicobacter pylori: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*, 2015, 351(h4052).
44. Dore MP, Cuccu M, Pes GM, Manca A, Graham DY. Lactobacillus reuteri in the treatment of Helicobacter pylori infection. *Intern Emerg Med*, 2014, 9(6): 649–54.
45. Emara MH, Mohamed SY, Abdel-Aziz HR. Lactobacillus reuteri in management of Helicobacter pylori infection in dyspeptic patients: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Therap Adv Gastroenterol*, 2014, 7(1): 4–13.
46. Lee YC, Chiang TH, Chou CK et al. Association Between Helicobacter pylori Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*, 2016, 150(5): 1113–24.
47. Mehling H, Busjahn A. Non-Viable Lactobacillus reuteri DSMZ 17648 (Pylopass™) as a New Approach to Helicobacter pylori Control in Humans. *Nutrients*, 2013, 5(8): 3062–3073.
48. Holz C, Busjahn A, Mehling H et al. Significant Reduction in Helicobacter pylori Load in Humans with Non-viable Lactobacillus reuteri DSMZ17648: A Pilot Study. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2015, 7(2): 91–100.
49. Ford AC, Forman D, Hunt R, et al. Helicobacter pylori eradication for the prevention of gastric neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(7):Cd005583.
50. Плотникова Е.Ю., Золотухина В.Н., Краснов О.А. Новые возможности адьювантной антихеликобактерной терапии. *Лечащий врач*, 2015, 3: 76–81.
51. Бордин Д.С., Войнован И.Н., Хомерики С.Г., Янова О.Б., Ким В.А., Быстровская Е.В., Шишин К. В. Эффективность и безопасность Lactobacillus reuteri DSMZ17648 у инфицированных Helicobacter pylori. *Лечащий врач*, 2016, 5: 106–112.
52. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Иванов С.В., Менакер И.О. Эволюция в эрадикационной терапии НР-ассоциированных заболеваний. Выход за рамки стандартов? *РМЖ. Гастроэнтерология*, 2016, 17: 1144–1152.
53. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/ Florence Consensus Report. *Gut*, 2016, 0: 1–24.
54. Н.В. Захарова, И.Г. Бакулин, В.И. Симаненков, А.А. Маслыгина. Обзор рекомендаций пятого Маастрихтского/Флорентийского консенсуса по диагностике и лечению инфекции Helicobacter Pylori. *Фарматека. Гастроэнтерология*, 2016, 2: 8–27.

СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

И ЕГО СВЯЗЬ С КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРОЙ

В последнее десятилетие наблюдается очень активное изучение огромного микробного сообщества, которое находится в кишечнике человека. Появилась концепция, объясняющая развитие и персистирование симптомов при синдроме раздраженного кишечника за счет нарушения кишечного микробного пейзажа. Манипулирование микрофлорой кишечника представляет новую стратегию для лечения этого полиэтиологического заболевания. Модулирование кишечной бактериальной композиции – при этом увеличиваются полезные (*Lactobacilli* и *Bifidobacteria*) и сокращаются патогенные бактерии (*Clostridium*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella* и *Pseudomonas*) – должно уменьшать симптомы синдрома раздраженного кишечника. В этой концептуальной основе пробиотики являются оптимальным вариантом с точки зрения эффективности и безопасности, а также особое внимание специалистов привлекают пребиотики, синбиотики, антибиотики и фекальная трансплантация.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, кишечная микрофлора, «Римские критерии IV», пробиотики, висмута трикалия дицитрат.

E.Y. PLOTNIKOVA, MD, Prof., Y.V. ZAKHAROVA, PhD in medicine, A.S. SUKHIKH, PhD in medicine, T.Y. GRACHEVA, MD, Prof.
 Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of Russia

IRRITABLE BOWEL SYNDROME AND ITS RELATIONSHIP WITH INTESTINAL MICROFLORA

In the last decade there has been a very active study of large microbial community in the human gut. The concept appeared explaining the development and persistence of symptoms in irritable bowel syndrome due to disturbances of the intestinal microbial landscape. Manipulation of the intestinal microflora represents a new strategy for treatment of this polietiological disease. The modulation of the intestinal bacterial at which beneficial (*Lactobacilli* and *Bifidobacteria*) bacteria are increased and pathogenic bacteria (*Clostridium*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella* and *Pseudomonas*) are reduced - should reduce the symptoms of the irritable bowel syndrome. In this conceptual framework, probiotics are the optimal option in terms of efficacy and safety, and they attract the attention of specialists prebiotics, synbiotics, antibiotics and fecal transplantation.

Keywords: irritable bowel syndrome, intestinal microflora, Roman Criteria IV, probiotics, bismuth tripotassium dicitrate.

Глобальная картина распространения синдрома раздраженного кишечника (СРК) далека от полноты, поскольку нет доступных данных из некоторых регионов. В дополнение к этому сравнение данных из различных регионов часто проблематично из-за использования разных диагностических критериев (в целом чем «расплывчатей» критерий, тем выше распространенность), а также за счет влияния других факторов, таких как выбор популяции, включения или исключения сопутствующих расстройств (например, тревожности), доступа к медицинской помощи и культурных особенностей. СРК представляет собой заболевание, характеризующееся хронической болью в животе и дискомфортом, связанными с изменениями в кишечном статусе при отсутствии очевидной патологии [1]. СРК является распространенным расстройством желудочно-кишечного тракта в промышленно развитых странах с распространенностью 10–15% в общей популяции [2]. Эта высокая распространенность вместе с ассоциированными сопутствующими заболеваниями оказывает значительное влияние на пациентов и социум, особенно с точки зрения качества жизни и медицинских расходов [3].

СРК является гетерогенным функциональным расстройством, которое в зависимости от преобладающего кишечного статуса подразделяется на четыре подтипа: с запором (СРК-З), с диареей (СРК-Д), смешанный (СРК-М) и неклассифицированный (СРК-Н) [1]. Изменение кишечного статуса связано с нарушением вегетативной регуляции кишечника, в то время как симптомы боли в животе и дискомфорт являются следствием нарушения двунаправленной связи между кишечником и мозгом, известной как ось «кишка – мозг», которая вызывает модифицированное восприятие висцеральных событий по типу гипералгезии или аллодинии [4, 5]. Этиология СРК до конца не определена, растет число свидетельств того, что СРК может быть поствоспалительным и стресс-коррелируемым состоянием [6, 7]. Обе эти основные причины плюс факторы окружающей среды, включая диету, играют ключевую роль в иницировании симптомов СРК. Среди множества факторов сочетаются как центральные изменения (патологические реакции на стресс, психиатрическая коморбидность и когнитивные дисфункции), так и периферические нарушения (кишечная моторика, висцеральная гиперчувствительность, иммунная активация и изменение барьерной функ-

ции кишечника) [8]. Несмотря на значительные успехи исследований, лечение СРК остается серьезной проблемой, главным образом из-за его недостаточно определенной патофизиологии.

Человеческая микрофлора представляет собой сложную живую экосистему, состоящую из одноклеточных микробов, в основном бактерий, а также вирусов и эукариотов, которые обитают на всех слизистых оболочках и кожной поверхности нашего тела. Было подсчитано, что количество микробов, которые стабильно живут на/в человеческом теле достигает 100 трл клеток, что в десять раз превышает число человеческих клеток [9], и большинство их населяет кишечник, где кишечная микробиота широко рассматривается в качестве виртуального органа, который активно влияет и опосредует ряд физиологических функций хозяина. Эти живые микроорганизмы кодируют более 3 млн генов, т. н. микробиомы [10], превосходя человеческий геном примерно в 100 раз [11]. Кишечная микрофлора состоит из 17 семейств, 50 родов и более 1 000 видов бактерий: его состав варьируется между отдельными людьми, изменяется в течение жизни и зависит от факторов окружающей среды, в основном от образа жизни, питания, лекарств, стрессов и инвазивных медицинских процедур. Кишечная микрофлора представлена четырьмя доминирующими основными филами: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria и Proteobacteria. У взрослых людей, как правило, широко распространены Bacteroidetes и Firmicutes, в то время как Actinobacteria и Proteobacteria представлены в значительно меньших объемах.

У здоровых людей кишечная микрофлора находится с хозяином в мутуалистических отношениях: хозяин обеспечивает связь бактерий с окружающей средой для их роста, а бактериальная экосистема способствует поддержанию гомеостаза внутри организма хозяина путем модуляции ряда физиологических функций организма, таких как развитие кишечника [12], метаболизм питательных веществ и пищеварение [13, 14], развитие иммунных клеток и иммунные реакции [15, 16], устойчивость к патогенам [17], управление углеводным и липидным обменом [14, 18], а также развитие и функционирование головного мозга. Изменения в бактериальном количестве и составе при т. н. дисбактериозе могут вызывать нарушение регуляции этих сложных отношений и появление спектра заболеваний, включая метаболический синдром, диабет, рак, воспалительные состояния, неврологическую патологию и психические расстройства.

На протяжении всей связи с желудочно-эпителиальными, иммунными и нервными клетками микрофлора кишечника вырабатывает и высвобождает молекулы, которые могут «сигнализировать» в отдаленные органы. Сегодня признано, что значительная часть метаболитов, циркулирующих в крови млекопитающих, происходят от кишечного микробного сообщества [19–22] и что кишечная микробиота влияет на профиль обмена веществ в органах и системах, удаленных от кишки, например в головном мозге [23]. Кроме того, микробиота определяет факторы, которые нацелены на конкретные нейрональные системы, участвующие в оси «кишка – мозг», продуцирует нейротрансмит-

теры и нейромодуляторы – дофамин, норадреналин, ацетилхолин и гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) [24–27]. Прямой контакт некоторых пробиотиков (*Lactobacillus acidophilus*) с эпителиальными клетками индуцирует экспрессию опиоидных и каннабиноидных рецепторов в кишечнике и способствует модуляции и восстановлению нормального восприятия висцеральной боли [28]. И наконец, в результате кишечной микробной колонизации, обмена веществ и последующей ферментации человеческая микробиота производит значительную часть газов, присутствующих в кишечнике, в т. ч. углекислый газ (CO_2), водород (H_2), метан (CH_4) и сероводород (H_2S). Так как H_2S признан газообразным нейромодулятором/нейротрансмиттером, способным модулировать воспаление кишечника и его гиперчувствительность [29, 30], может быть выдвинута гипотеза о том, что кишечная микрофлора играет важную роль в модуляции висцеральной боли, производя этот газ-медиатор. Термин «ось «микробиота – кишка – мозг»» в настоящее время используется, чтобы показать глубокую корреляцию между этими тремя функциональными «органами». Таким образом, измененная кишечная флора препятствует нормальной кишечной функции на различных уровнях, действуя в качестве причины нарушений моторики кишечника, чувствительности и нейроиммунной трансмиссии, нарушая слизистый барьер и механизмы распознавания рецепторов экспрессии, а также приводя к дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГНО).

СРК является распространенным расстройством желудочно-кишечного тракта в промышленно развитых странах с распространенностью 10–15% в общей популяции

Аномальный состав микрофлоры кишечника играет ключевую роль в формировании СРК. Во-первых, имеются доказательства активации кишечной иммунной системы при СРК, которая приводит к микровоспалению, в исследованиях, демонстрирующих повышенные концентрации лимфоцитов в слизистых оболочках [31], тучных клетках [32, 33] и 5-гидрокситриптамин-секретирующих энтерохромаффинных клетках [34]. Исследования на животных подчеркивают критическую роль микрофлоры кишечника в балансе между иммуносупрессией и воспалением в желудочно-кишечном тракте, включая Toll-подобные рецепторы (TLRs) сигнальных путей [35]. Во-вторых, приблизительно у 10% пациентов с СРК симптомы начались после эпизода инфекционной диареи [36, 37], т. н. постинфекционный СРК (ПИ-СРК). Это состояние с четким инфекционным триггером, который может привести к изменению нормальной кишечной микрофлоры. В-третьих, существует тесная связь между СРК и предшествующим использованием антибиотиков [38]. В-четвертых, кишечная микрофлора активно взаимодействует с экзогенными факторами, в частности диетой, которые могут прямо или косвенно вызвать симптомы СРК [39]. В-пятых, хорошо

известно, что изменение микрофлоры кишечника может изменять поведение и настроение у человека [40, 41]; с другой стороны, психические расстройства, такие как тревога и депрессия, зачастую присутствуют в качестве сопутствующих заболеваний у лиц с СРК [42].

Увеличение соотношения Firmicutes/Bacteroides встречается у некоторых пациентов с СРК и коррелирует с депрессией и тревогой, в то время как в другом исследовании сообщалось, что у пациентов с СРК с клинически выраженной тревогой на фоне ежедневного введения пребиотического галактоолигосахарида снижалась тревога и значительно улучшалось качество жизни [43]. В совокупности эти факторы поддерживают идею о том, что дисбаланс в кишечной микробиоте может прямо или косвенно мешать нормальной функции оси «микробиота – кишка – мозг», что приводит к развитию центральных и периферических изменений, а также к нарушениям моторики кишечника либо к висцеро-сенсорным нарушениям.

Связи между кишечником и мозгом включают в себя несколько интегрированных структур – от автономных по формированию сенсорной информации из периферической (кишечник) до центральных (ЦНС). Каждый стимул от чревных висцеральных афферентов (дистензионных, химических, термических, осмотических) проходит по всей кишечной внутренней энтеральной нервной системе (ЭНС), принимается в спинном дорсальном роге и передается по супраспинальным путям до окончательной интеграции по типу болезненного восприятия, происходящего в коре головного мозга [44]. Эти сложные связи подключаются к вегетативной нервной системе (ВНС), которая взаимодействует с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью, влияя на висцеральные сенсорные и моторные функции [45]. Вагусная активация афферентов играет регулируемую роль на спинальном пути висцеральной боли [46]. Висцеральная гиперчувствительность может развиваться на нескольких уровнях оси «мозг – кишка»: ЦНС, спинном мозге и супраспинальных путях [47] – и играет ключевую роль в патогенезе СРК, когда основные патофизиологические изменения представлены на фоне низкого порога болевой чувствительности к ректальному вздутию [48, 49]. Кроме того, при СРК имеются нарушения ректальной физиологии [50, 51] и/или повышенный сенсорно-ободочный ответ на кишечную липидную перфузию [52]. Нарушение центральной обработки кишечных раздражителей может быть причиной висцеральной гиперчувствительности, что было выявлено при изучении изображений головного мозга, которые показали измененную васкуляризацию некоторых областей центральной нервной системы в ответ на кишечную дистензию у пациентов с СРК, таких как передняя поясная кора, миндалины и спинномедиальная фронтальная кора головного мозга [53]. На супраспинальных путях взаимодействие с эмоциональными или стрессовыми стимулами может модулировать висцеральную чувствительность, что приводит к усилению восприятия боли [54]. Последние данные показали, что микрофлора кишечника может непосредственно модулировать несколько систем, участвующих в висцеральной гиперчувствительности. Действительно, антибиотик-инду-

цированный дисбактериоз кишечника модифицирует толстокишечные боли и моторные нарушения посредством повышающей регуляции TLRs4 и TLRs7 и понижающей регуляции антиноцицептивных каннабиноидных-1 и μ -опиоидных рецепторов у мышей [55]. Функциональный дисбактериоз вызывает висцеральную гиперчувствительность у пациентов, страдающих СРК (включая ПИ-СРК), СИБР и хроническими запорами, действуя на местную или системную активацию иммунной системы, изменяя кишечную ферментацию [56] и модулируя активацию чувствительных окончаний кишечника [57].

Двунаправленная связь между центральной и периферической регуляцией включает в себя центральную нервную систему, спинной мозг, вегетативную нервную систему и энтеральную нервную систему и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось. Вегетативная система с помощью симпатического и парасимпатического отделов определяет афферентные и эфферентные сигналы, в то время как гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось модулирует адаптивные реакции организма к стрессовым факторам любого происхождения [58, 59]. Стрессовые события, а также повышение системных провоспалительных цитокинов активируют эту систему, которая через секрецию кортикотропин-рилизинг-фактора в гипоталамусе стимулирует секрецию адренокортикотропного гормона гипофиза, что, в свою очередь, приводит к освобождению кортизола из надпочечников. Этот механизм вызывает активацию нескольких эффекторных зон: клетки иммунной системы, эпителиальные клетки, кишечные нейроны, клетки гладких мышц, интерстициальные клетки Кахала и энтерохромаффинные клетки. После активации эти системы косвенно оказывают глубокое влияние на состав микрофлоры кишечника путем модуляции нескольких функций кишечника (моторика, клиренс, поддержание кишечной проницаемости и целостности иммунного ответа) непосредственно с помощью сигнальных молекул [60]. С другой стороны, эти системы находятся под влиянием состава микробиоты кишечника, взаимодействующей не только локально с клетками кишечника и энтеральной нервной системой, но и непосредственно в ЦНС через нейроэндокринный и метаболический путь [61–64].

Термин «пробиотик», по определению ВОЗ, означает «живые микроорганизмы, которые при введении в достаточных количествах приносят пользу здоровью хозяина» [65]. Тем не менее, для того чтобы быть полезным, пробиотические бактерии должны выжить в желудочно-кишечном тракте, противостоять желудочной кислоте, желчи и панкреатическому соку и продемонстрировать функциональную эффективность [66]. В настоящей работе были проанализированы метаанализ и обширные обзоры, опубликованные в течение последних 5 лет, которые включали рандомизированные и контролируемые испытания (РКИ), проведенные на пациентах СРК с использованием различных пробиотических штаммов [67].

Моауеди и соавт. изучили 18 РКИ с участием 1 650 пациентов с СРК, и, хотя существовала значительная гетерогенность среди этих исследований, было обнаружено предпочтение в сторону лечения пробиотиками [68].

Действительно, введение пробиотика влияло значительно эффективнее, чем плацебо, на улучшение общих симптомов [69–78].

К тому же пробиотики показали статистически значимый эффект в улучшении отдельных симптомов, таких как боль, метеоризм и вздутие живота.

Молочнокислые бактерии (МБ) – наиболее часто используемые бактерии в пробиотических препаратах, которые включают такие типичные и нетипичные виды, как *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Streptococcus*; они широко используются в клинических испытаниях.

Несмотря на значительное изучение гетерогенности, 34 исследования позволяют говорить о благотворном воздействии по меньшей мере на одну из предварительно определенных конечных точек или симптомов (анализ 42 РКИ Clarke и соавт.) [79]. Действительно, 20 из 34 исследований с участием МБ сообщили об уменьшении абдоминальной боли/дискомфорта, 12 из 24 исследований сообщили об улучшении при вздутии живота/дистензии, 13 из 24 испытаний выявили преимущества пробиотиков с помощью индекса дефекации по сравнению с плацебо.

Более строго оценивали 16 РКИ Brenner и соавт. [80]. Эти авторы обнаружили, что только два из этих исследований – с участием *Bifidobacterium infantis* – показали значительные улучшения при абдоминальной боли/дискомфорте, вздутии живота/дистензии и/или дефекации по сравнению с плацебо [77, 81]. Тем не менее ни одно из исследований не предусматривало количественные данные о переносимости и побочных эффектах.

Систематический обзор Hungin и соавт. включил 19 исследований с участием 1 807 пациентов со всеми подтипами СРК. Представленные испытания были чрезвычайно различны для пробиотических штаммов (*Lactobacilli*, *Bifidobacteria*, *Streptococcus salivaris*, *Saccharomyces boulardii*) и пробиотических смесей (VSL # 3). Наряду с этим определен дизайн исследования с эффектом 18–80% в СРК-группе и 5–50% – в группе контроля. Этот обзор обнаружил несколько положительных эффектов пробиотиков на симптомы СРК и качество жизни. Пробиотики имели благоприятный профиль безопасности без каких-либо различий среди 23 конкретных пробиотиков и плацебо [82].

Еще один систематический обзор был недавно опубликован Didari и соавт, которые изучили 11 748 публикаций, а позднее использовали 15 пробиотиков для метаанализа. В него вошли 882 пациента с разными подтипами СРК, 9 из которых были рассмотрены достаточно подробно. Хотя исследования различались по бактериальным штаммам, используемым пробиотическим дозировкам, продолжительности лечения и последующего наблюдения и конечным точкам/результатам, пробиотики оказались более эффективны, чем плацебо, в уменьшении боли в животе после 8- и 10-недельного лечения; эффект был выше на 8-й неделе, что свидетельствует о снижении эффективности при длительном их использовании. Кроме того, введение пробиотиков улучшало общие симптомы СРК и уменьшало их тяжесть, хотя и не существенно, по сравнению с плацебо. Немногие нежелательные явления были зарегистрированы в обеих груп-

пах пробиотиков и плацебо [83]. Те же результаты были достигнуты с помощью обширного обзора других 9 исследований, в которые, в соответствии с критериями «Рим II» или «Рим III», были включены 324 пациента с различными типами СРК [84, 85].

В декабре 2014 г. на согласительной конференции в Риме новые критерии были приняты в целом, а осенью 2015 г. – впервые опубликованы. Официальная презентация «Римских критериев IV» состоялась 22 мая 2016 г. на соответствующем симпозиуме в рамках 52-й Американской гастроэнтерологической недели (Сан-Диего, США). Полностью все материалы «Римских критериев IV» опубликованы в большом двухтомном руководстве, а основные статьи – в специализированном выпуске журнала *Gastroenterology* [1].

Согласно «Римским критериям IV», лечение СРК включает следующие мероприятия:

- Уточняются обстоятельства, предшествующие началу заболевания, пациента информируют о необходимости обследования и видах лечения.
- Рекомендуются модификация стиля жизни – физическая активность, устранение стрессовых ситуаций, восстановление сна.
- Соблюдение диеты.
- Нормализация электролитного баланса, устранение дефицита микро- и макроэлементов.
- Назначение лекарственных средств.
- Применение методов психотерапии.

Существуют экспериментальные данные, подтверждающие роль висмута в ингибировании активности индуцируемой синтазы оксида азота в эпителиальных клетках кишечника, а также в индукции гемоксигеназы-1

Фармакотерапия основана на результатах РКИ и метаанализах относительно лекарственных средств, предлагаемых для лечения СРК (табл.).

«Римские критерии IV» представили метаанализ с 43 различными пробиотиками, которые выявили пользу их применения в отношении симптомов СРК: болей, вздутия, газообразования.

Приводятся некоторые препараты и методы лечения, которые имеют потенциал для терапии СРК: динатрия хромогликат и месалазин при СРК-Д, фекальные трансплантации, фитотерапия и акупунктура.

Психотерапевтические методы – когнитивно-поведенческая терапия, гипноз, методы релаксации – помогают уменьшать боли и усиливают эффект фармакотерапии.

В России в 2012 г. были утверждены стандарты диагностики и лечения двух вариантов СРК – с диареей и запорами [86, 87]. Фармакотерапию СРК проводят в зависимости от варианта течения по отечественным стандартам Минздрава.

В российских стандартах лечения СРК-Д включен висмута трикалия дицитрат (ВТД) в качестве антидиарейного антибактериального средства. Благодаря известным анти-

диарейным свойствам, соединения висмута широко используются для лечения эпизодических поносов у детей и взрослых на протяжении целого столетия. Ряд исследований подтвердили эффективность ВТД в профилактике и лечении диареи (*E. coli*-энтеротоксигенной) путешественника. Энтеротоксигенная *E. coli* обнаруживалась реже у путешественников, которые принимали ВТД, по сравнению с теми, кто получал плацебо. Это свидетельствует о том, что ВТД предотвращает диарею, уменьшая количество и подавляя размножение энтеротоксигенной *E. coli*.

В дополнение к своим антибактериальным свойствам висмут также обладает противовоспалительными эффектами при прохождении по кишечнику. Существуют экспериментальные данные, подтверждающие роль висмута в ингибировании активности индуцируемой синтазы оксида азота в эпителиальных клетках кишечника, а также в индукции гемоксигеназы-1, тем самым обуславливая терапевтический эффект при воспалительных и окислительных реакциях, связанных с воспалительными заболеваниями кишечника. Еще одно экспериментальное исследование показало способность висмута поглощать кислород свободных радикалов в контексте химических повреждений слизистой желудка. Учитывая эти антибактериальные и противовоспалительные механизмы, следует, что висмут играет определенную роль в патогенетическом лечении острой и хронической диареи как антибактериальный и антитоксический агент. Сероводород, другие зловонные и токсичные соединения продуцируются бактериями толстой кишки при гниении белка. При умеренно тяжелой форме колита сероводород участвует в ингибировании окисления бутирата слизистой толстой кишки, что делает слизистую оболочку более уязвимой к воспалительным агентам. Висмут, соединяясь с сероводородом, образует нерастворимый безвредный сульфид висмута и окрашивает кал в черный цвет. Исследование, проведенное в Кемеровском медицинском университете (А.С. Сухих и соавт., 2016), выявило полную фармацевтическую эквивалентность исследованных нами препаратов Де-Нол® и Новобисмол® [88].

Согласно «Римским критериям IV» и требованиям Минздрава России, пробиотики входят в стандарты лечения СРК. Пробиотики как препараты на основе кишечных комменсалов способны осуществлять биологический контроль в организме и обладают регуляторными и триггерными свойствами.

Потенциальные эффекты пробиотиков:

- модуляция интестинального иммунитета, изменение воспалительных профилей цитокинов и снижение провоспалительных каскадов или активация регулирующих штамм-специфических механизмов;
- ингибирование патогенных газопroduцирующих и де-конъюгирующих желчные соли бактерий, уменьшая их адгезии;
- изменение бактериальной флоры путем подкисления толстой кишки и ферментации питательного субстрата;
- повышение эпителиальной барьерной функции;
- индукция μ -опиоидных и каннабиноидных рецепторов в эпителиальных клетках кишечника;

Язва? Гастрит?

Новобисмол®

висмута трикалия дицитрат



• Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки

• Хронический гастрит и гастродуоденит

• Эрадикация *Helicobacter pylori*¹

• Синдром раздраженного кишечника

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*

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

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



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

■ уменьшение висцеральной гиперчувствительности, спинальной афферентации и реакции на стресс.

Современные пробиотики должны соответствовать следующим критериям:

- содержать микроорганизмы, пробиотический эффект которых доказан в рандомизированных контролируемых исследованиях;
- обладать стабильной клинической эффективностью;
- быть фено- и генотипически классифицируемыми;
- сохраняться живыми;
- быть непатогенными и нетоксичными, не вызывать побочных эффектов при длительном применении;
- оказывать положительное влияние на организм хозяина (например, увеличивать резистентность к инфекциям);
- обладать колонизационным потенциалом, т. е. сохраняться в пищеварительном тракте до достижения максимального положительного эффекта (быть устойчивыми к высокой кислотности, органическим и желчным кислотам, антимикробным токсинам и ферментам, продуцируемым патогенной микрофлорой);
- быть кислотоустойчивыми или заключенными в кислотоустойчивую капсулу;
- быть стабильным и сохранять жизнеспособные бактерии при длительном сроке хранения.

Принципиальные требования предъявляются и к штаммам бактерий, на основе которых создаются пробиотики. Они должны:

- быть выделены от здоровых людей и идентифицированы до вида по фено- и генотипическим признакам;
- иметь генетический паспорт;
- обладать широким спектром антагонистической активности в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов;
- не должны угнетать нормальный микробиоценоз;
- быть безопасными для людей, включая иммунологическую безопасность;
- производственные штаммы должны быть стабильными по биологической активности и удовлетворять технологическим требованиям.

Всем приведенным выше требованиям отвечает Максилак® (производство Genexho Sp. z o.o., Польша) – синбиотик, который содержит 9 культур кишечных бактерий в концентрации 4,5 млрд КОЕ. Содержащиеся в составе Максилак® лактобактерии подавляют рост патогенной микрофлоры, перерабатывают лактозу на простые сахара, что полезно для лиц с лактазной недостаточностью, непереносимостью молока и молочных продуктов.

Бифидобактерии, которые также входят в состав Максилака, поддерживают нормальные процессы пристеночного пищеварения, подавляют рост патогенной микрофлоры, способствуют стимулированию иммунитета, способствуют снижению pH пищевой массы. Олигофруктоза стимулирует быстрое размножение полезных бактерий и тормозит развитие болезнетворных бактерий внешнего происхождения, уменьшает загрязнение кишечника токсинами и улучшает его работу, стимулирует перистальтику, служит для профилактики запоров, диареи, улучшения функций ЖКТ.

Благодаря применению инновационной технологии производства MURE (Multi Resistant Encapsulation), бактерии, присутствующие в Максилаке, защищены от кислого содержимого желудочного сока, солей желчи и пищеварительных ферментов. Такая защита позволяет им адаптироваться и прижиться в просвете кишечника, сохранив высокую биологическую активность. Более того, благодаря данной технологии большая часть пробиотических бактерий попадает в кишечник, а не рас-

Таблица. Терапевтические опции при СРК, основанные на доминирующем симптоме («Римские критерии IV»)

Симптомы	Лекарственные средства	Дозы
Диарея	Опиоидные агонисты	Лоперамид 2–4 мг; при необходимости титрование до 16 мг/сут
	Диета	Низко-/безглютеновая, low-FODMAPs
	Секвестранты желчных кислот	Холестирамин 9 г 2–3 р/сут Холестипол 2 г 2 р/сут Солесевелам 625 мг 1–2 р/сут
	Пробиотики	Применимы многие препараты
	Антибиотики	Рифаксимин 550 мг 3 раза в сутки 14 дней
	5-HT ₃ -антагонисты	Алосетрон 0,5–1 мг 2 р/сут Ондансетрон 4–8 мг 3 р/сут
	Смешанные опиоидные агонисты/антагонисты	Эксадолин 100 мг 2 р/сут
Запор	Псиллиум	Более 30 г/сут, разделенные на несколько доз
	Полиэтиленгликоль	Линаклотид 8 мг 2 р/сут
	Активаторы хлоридных каналов	Лубипростон 8 мг 2 р/сут
	Агонисты гуанилатциклазы C	Линаклотид 290 мкг ежедневно
Абдоминальная боль	Спазмолитики гладкой мускулатуры	Дицикломин 10–20 мкг 4 р/сут Отлония бромид 40–80 мг 3–4 р/сут Мебеверин 135 мг 3 р/сут
	Масло мяты перечной	Кишечнорастворимые капсулы: 250–750 мг 2–3 р/сут
	Трициклические антидепрессанты	Дезипрамин 25–100 мг на ночь Амитриптилин 10–50 мг на ночь
	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Пароксетин 10–40 мг/сут Сертралин 25–100 мг/сут Циталопрам 10–40 мг/сут
	Активаторы хлоридных каналов	Лубипростон 8 мг 2 р/сут
	Агонисты гуанилатциклазы C	Линаклотид 290 мкг ежедневно 2 р/сут
	5-HT ₃ -антагонисты	Алосетрон 0,5–1 мг 2 р/сут

творяется в желудке, что положительно сказывается на восстановлении микрофлоры ЖКТ, т. к. концентрация колоний микроорганизмов возрастает от желудка к толстой кишке. Оригинальный состав БАД является результатом уникального процесса производства, обеспечивающего сохранение бактерий при их прохождении через желудок.

Максилак® характеризуется следующими микробиологическими признаками: содержание бактерий в 1 дозе

препарата составляет не менее $4,5 \times 10^9$ КОЕ/г, консорциум включает микроорганизмы рода *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* [89].

Фактические данные, касающиеся манипулирования кишечной микрофлорой в качестве эффективного лечения СРК, говорят о том, что на сегодняшний день пробиотика с антимикробной терапией представляют перспективное лечение этого серьезного заболевания, часто очень трудно поддающегося стандартной терапии.



ЛИТЕРАТУРА

- Brian E, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1393–1407.
- Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10: 712–721.
- Simrén M, Svedlund J, Posserud I, Björnsson ES, Abrahamsson H. Health-related quality of life in patients attending a gastroenterology outpatient clinic: functional disorders versus organic diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4:187–195.
- Mayer EA, Gebhart GF. Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia. *Gastroenterology*, 1994, 107: 271–293.
- Distrutti E, Salvioli B, Azpiroz F, Malagelada JR. Rectal function and bowel habit in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99: 131–137.
- De Giorgio R, Barbara G. Is irritable bowel syndrome an inflammatory disorder? *Curr Gastroenterol Rep*, 2008, 10: 385–390.
- Kiank C, Taché Y, Larauche M. Stress-related modulation of inflammation in experimental models of bowel disease and post-infectious irritable bowel syndrome: role of corticotropin-releasing factor receptors. *Brain Behav Immun*, 2010, 24: 41–48.
- Camilleri M, Lasch K, Zhou W. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 303: G775–G785.
- Savage DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol*, 1977, 31:107–133.
- Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 2010, 464: 59–65.
- International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*, 2004, 431: 931–945.
- Murgas Torrazza R, Neu J. The developing intestinal microbiome and its relationship to health and disease in the neonate. *J Perinatol*, 2011, 31(1): S29–S34.
- Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JL. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 2006, 444: 1022–1023.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JL. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 2006, 444: 1027–1031.
- Round JL, Lee SM, Li J, Tran G, Jabri B, Chatila TA, Mazmanian SK. The Toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota. *Science*, 2011, 332: 974–977.
- Ivanov II, Atarashi K, Manel N, Brodie EL, Shima T, Karaoz U, Wei D, Goldfarb KC, Santee CA, Lynch SV, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell*, 2009, 139: 485–498.
- Fukuda S, Toh H, Hase K, Oshima K, Nakanishi Y, Yoshimura K, Tobe T, Clarke JM, Topping DL, Suzuki T, et al. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature*, 2011, 469: 543–547.
- Плотникова Е.Ю., Краснов О.А. Связь микробного пейзажа кишечника с метаболическим синдромом. *Фарматека*, 2015, 15: 11–21.
- Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, Schultz PG, Lesley SA, Peters EC, Siuzdak G. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 3698–3703.
- Antunes LC, Han J, Ferreira RB, Lolić P, Borchers CH, Finlay BB. Effect of antibiotic treatment on the intestinal metabolome. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55: 1494–1503.
- Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*, 2012, 489: 242–249.
- Marcobal A, Kashyap PC, Nelson TA, Aronov PA, Donia MS, Spormann A, Fischbach MA, Sonnenburg JL. A metabolomic view of how the human gut microbiota impacts the host metabolome using humanized and gnotobiotic mice. *ISME J*, 2013, 7: 1933–1943.
- Matsumoto M, Kibe R, Ooga T, Aiba Y, Sawaki E, Koga Y, Benno Y. Cerebral low-molecular metabolites influenced by intestinal microbiota: a pilot study. *Front Syst Neurosci*, 2013, 7: 9.
- Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*, 2012, 13: 701–712.
- Forsythe P, Kunze WA. Voices from within: gut microbes and the CNS. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70: 55–69.
- Asano Y, Hiramoto T, Nishino R, Aiba Y, Kimura T, Yoshihara K, Koga Y, Sudo N. Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 303: G1288–G1295.
- Barrett E, Ross RP, O'Toole PW, Fitzgerald GF, Stanton C. γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol*, 2012, 113: 411–417.
- Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, Barnich N, Neut C, Dubuquoy L, Dubuquoy C, Merour E, Geboes K, Chamaillard M, et al. Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med*, 2007, 13: 35–37.
- Medani M, Collins D, Docherty NG, Baird AW, O'Connell PR, Winter DC. Emerging role of hydrogen sulfide in colonic physiology and pathophysiology. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17: 1620–1625.
- Distrutti E. Hydrogen sulphide and pain. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2011, 10: 123–132.
- Chadwick VS, Chen W, Shu D, Paulus B, Bethwaite P, Tie A, Wilson I. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 2002, 122: 1778–1783.
- Chadwick VS, Chen W, Shu D, Paulus B, Bethwaite P, Tie A, Wilson I. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 2002, 122: 1778–1783.
- Guilarte M, Santos J, de Torres I, Alonso C, Vicario M, Ramos L, Martínez C, Casellas F, Saperas E, Malagelada JR. Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. *Gut*, 2007, 56: 203–209.
- Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, Hebden JM, Wright T, Skinner M, Neal KR. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute Campylobacter enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut*, 2000, 47: 804–811.
- He Q, Wang L, Wang F, Li Q. Role of gut microbiota in a zebrafish model with chemically induced enterocolitis involving toll-like receptor signaling pathways. *Zebrafish*, 2014, 11: 255–264.
- Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 2009, 136: 1979–1988.
- Jalanka-Tuovinen J, Salojärvi J, Salonen A, Immonen O, Garsed K, Kelly FM, Zaitoun A, Palva A, Spiller RC, de Vos WM. Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut*, 2014, 63: 1737–1745.
- Villareal AA, Aberger FJ, Benrud R, Gundrum JD. Use of broad-spectrum antibiotics and the development of irritable bowel syndrome. *WJM*, 2012, 111: 17–20.
- Rajilić-Stojanović M, Jonkers DM, Salonen A, Hanevik K, Raes J, Jalanka J, de Vos WM, Manichanh C, Golic N, Enck P, et al. Intestinal microbiota and diet in IBS: causes, consequences, or epiphenomena? *Am J Gastroenterol*, 2015, 110: 278–287.
- Mayer EA, Knight R, Mazmanian SK, Cryan JF, Tillisch K. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *J Neurosci*, 2014, 34: 15490–15496.
- Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, Jiang Z, Stains J, Ebrat B, Guyonnet D, Legrain-Raspaud S, Trotin B, Naliboff B, et al. Consumption of fer-

- mented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology*, 2013, 144: 1394–1401.
42. Fond G, Loundou A, Hamdani N, Boukouaci W, Dargel A, Oliveira J, Roger M, Tamouza R, Leboyer M, Boyer L. Anxiety and depression comorbidities in irritable bowel syndrome (IBS): a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2014, 264: 651–660.
43. Silk DB, Davis A, Vulevic J, Tzortzis G, Gibson GR. Clinical trial: the effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29: 508–518.
44. Guarino MP, Altomare A, Stasi E, Marignani M, Severi C, Alloni R, Dicuonzo G, Morelli L, Coppola R, Cicala M. Effect of acute mucosal exposure to *Lactobacillus rhamnosus* GG on human colonic smooth muscle cells. *J Clin Gastroenterol*, 2008, 42(3), Pt2: S185–S190.
45. Mayer EA. Emerging disease model for functional gastrointestinal disorders. *Am J Med*, 1999, 107: 125–195.
46. Grundy D, Al-Chaer ED, Aziz Q, Collins SM, Ke M, Taché Y, Wood JD. Fundamentals of neurogastroenterology: basic science. *Gastroenterology*, 2006, 130: 1391–1411.
47. Grundy D, Al-Chaer ED, Aziz Q, Collins SM, Ke M, Taché Y, Wood JD. Fundamentals of neurogastroenterology: basic science. *Gastroenterology*, 2006, 130: 1391–1411.
48. Ritchie JA, Ardran GM, Truelove SC. Observations on experimentally induced colonic pain. *Gut*, 1972, 13: 841.
49. Mertz H, Naliboff B, Munakata J, Niazi N, Mayer EA. Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 1995, 109: 40–52.
50. Prior A, Maxton DG, Whorwell PJ. Anorectal manometry in irritable bowel syndrome: differences between diarrhoea and constipation predominant subjects. *Gut*, 1990, 31: 458–462.
51. Zar S, Benson MJ, Kumar D. Rectal afferent hypersensitivity and compliance in irritable bowel syndrome: differences between diarrhoea-predominant and constipation-predominant subgroups. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 18: 151–158.
52. Caldarella MP, Milano A, Laterza F, Sacco F, Balatsinou C, Lapenna D, Pierdomenico SD, Cuccurullo F, Neri M. Visceral sensitivity and symptoms in patients with constipation- or diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome (IBS): effect of a low-fat intraduodenal infusion. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100: 383–389.
53. Silverman DH, Munakata JA, Ennes H, Mandelkern MA, Hoh CK, Mayer EA. Regional cerebral activity in normal and pathological perception of visceral pain. *Gastroenterology*, 1997, 112: 64–72.
54. Hertig VL, Cain KC, Jarrett ME, Burr RL, Heitkemper MM. Daily stress and gastrointestinal symptoms in women with irritable bowel syndrome. *Nurs Res*, 2007, 56: 399–406.
55. Aguilera M, Cerdà-Cuellar M, Martínez V. Antibiotic-induced dysbiosis alters host-bacterial interactions and leads to colonic sensory and motor changes in mice. *Gut Microbes*, 2015, 6:10–23.
56. Theodorou V, Ait Belgnaoui A, Agostini S, Eutamene H. Effect of commensals and probiotics on visceral sensitivity and pain in irritable bowel syndrome. *Gut Microbes*, 2014, 5: 430–436.
57. Mao YK, Kasper DL, Wang B, Forsythe P, Bienenstock J, Kunze WA. Bacteroides fragilis polysaccharide A is necessary and sufficient for acute activation of intestinal sensory neurons. *Nat Commun*, 2013, 4: 1465.
58. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*, 2015, 28: 203–209.
59. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res*, 2002, 53: 865–871.
60. Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2009, 6: 306–314.
61. Collins J, Borojevic R, Verdu EF, Huizinga JD, Ratcliffe EM. Intestinal microbiota influence the early postnatal development of the enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil*, 2014, 26: 98–107.
62. Neufeld KM, Kang N, Bienenstock J, Foster JA. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterol Motil*, 2011, 23: 255–264.
63. Koloski NA, Jones M, Kalantar J, Weltman M, Zaguirre J, Talley NJ. The brain–gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study. *Gut*, 2012, 61: 1284–1290.
64. Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology*, 2014, 146: 1500–1512.
65. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, Morelli L, Canani RB, Flint HJ, Salminen S, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11: 506–514.
66. Food and Agriculture Organization/World Health Organization. Evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food, including powder milk with the live lactic acid bacteria. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Available from: http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/en/probiotics.pdf.
67. Distrutti E, Monaldi L, Ricci P, Fiorucci S. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic strategies. *World J Gastroenterol*, 2016, Feb 21, 22(7): 2219–2241.
68. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, Cremonini F, Foxx-Orenstein AE, Brandt LJ, Quigley EM. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut*, 2010, 59: 325–332.
69. Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld B. A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of *Lactobacillus plantarum* 299V in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2001, 13: 1143–1147.
70. Nobaek S, Johansson ML, Molin G, Ahrné S, Jeppsson B. Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95: 1231–1238.
71. Sinn DH, Song JH, Kim HJ, Lee JH, Son HJ, Chang DK, Kim YH, Kim JJ, Rhee JC, Rhee PL. Therapeutic effect of *Lactobacillus acidophilus*-SDC 2012, 2013 in patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*, 2008, 53: 2714–2718.
72. Long ZR, Yu CH, Yang Y, Wang HN, Chi XX. Clinical observation on acupuncture combined with microorganism pharmaceutical preparations for treatment of irritable bowel syndrome of constipation type. *Zhongguo Zhenjue*, 2006, 26: 403–405.
73. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, Bond Y, Charbonneau D, O'Mahony L, Kiely B, Shanahan F, Quigley EM. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101: 1581–1590.
74. Gade J, Thorn P. Paraguth for patients with irritable bowel syndrome. A controlled clinical investigation from general practice. *Scand J Prim Health Care*, 1989, 7: 23–26.
75. Kim HJ, Camilleri M, McKinzie S, Lempke MB, Burton DD, Thomforde GM, Zinsmeister AR. A randomized controlled trial of a probiotic, VSL#3, on gut transit and symptoms in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 17: 895–904.
76. Kajander K, Hatakka K, Poussa T, Färkkilä M, Korpela R. A probiotic mixture alleviates symptoms in irritable bowel syndrome patients: a controlled 6-month intervention. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 22: 387–394.
77. Lorenzo-Zúñiga V, Llop E, Suárez C, Alvarez B, Abreu L, Espadaler J, Serra J. I.31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. *World J Gastroenterol*, 2014, 20: 8709–8716.
78. Drouault-Holowacz S, Bieuelet S, Burckel A, Cazaubiel M, Dray X, Marteau P. A double blind randomized controlled trial of a probiotic combination in 100 patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin Biol*, 2008, 32: 147–152.
79. Clarke G, Cryan JF, Dinan TG, Quigley EM. Review article: probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome—focus on lactic acid bacteria. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 35: 403–413.
80. Brenner DM, Moeller MJ, Chey WD, Schoenfeld PS. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104: 1033–1049.
81. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, Bond Y, Charbonneau D, O'Mahony L, Kiely B, Shanahan F, Quigley EM. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101: 1581–1590.
82. Hungin AP, Mulligan C, Pot B, Whorwell P, Agréus L, Fracasso P, Lionis C, Mendive J, Philippart de Foy JM, Rubin G, Winchester C, de Wit N. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice – an evidence-based international guide. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 38: 864–886.
83. Didari T, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 2015, 21: 3072–3084.
84. Stevenson C, Blaauw R, Fredericks E, Visser J, Roux S. Randomized clinical trial: effect of *Lactobacillus plantarum* 299 v on symptoms of irritable bowel syndrome. *Nutrition*, 2014, 30: 1151–1157.
85. Hong YS, Hong KS, Park MH, Ahn YT, Lee JH, Huh CS, Lee J, Kim IK, Hwang GS, Kim JS. Metabonomic understanding of probiotic effects in humans with irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol*, 2011, 45: 415–425.
86. Приказ №774н от 9 ноября 2012 года «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при синдроме раздраженного кишечника (с диареей)». URL: <https://www.rosminzdrav.ru/>.
87. Приказ №1420н от 24 декабря 2012 года «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при синдроме раздраженного кишечника (без диареи)». URL: <https://www.rosminzdrav.ru/>.
88. Плотникова Е.Ю., Сухих А.С. Препараты висмуты в практике врача. *Лечащий врач*, 2016, 2:60–66.
89. Плотникова Е.Ю., Захарова Ю.В., Грачева Т.Ю. Что общего между функциональной диспепсией и синдромом избыточного бактериального роста? *Лечащий врач*, 2016, 8: 6–14.

IX Съезд онкологов России

14–16 июня 2017 г.

Конгресс-холл, ул. Заки Валиди, д. 2, г. Уфа,
Республика Башкортостан, Россия



AOR

Ассоциация
Онкологов
России



Российский
Онкологический
Научный
Центр им. Н. Н. Блохина



Уважаемые коллеги!

14–16 июня 2017 года в Уфе состоится IX Съезд онкологов России

Организаторы

- Ассоциация онкологов России
- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина
- Министерство здравоохранения Республики Башкортостан
- Ассоциация онкологов Приволжского Федерального округа

Президент Съезда

Давыдов Михаил Иванович

Председатель Правления Ассоциации онкологов России, директор ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, главный внештатный онколог Минздрава России, академик РАН, профессор

Научная программа

Организационные вопросы в онкологии:

- Национальная противораковая программа
- Организация онкологической помощи населению РФ
- Финансирование онкологической помощи
- Образовательные программы в онкологии
- Государственно–частное партнерство
- Канцер–регистры
- Лекарственное обеспечение
- Специализированная и высокотехнологичная медицинская помощь
- Добровольное медицинское страхование и программы разделения рисков
- Юридические аспекты функционирования онкологических учреждений

Профилактика, диагностика и лечение опухолей различной локализации

- Нейроонкология
- Опухоли головы и шеи
- Опухоли торакальной локализации
- Опухоли абдоминальной локализации
- Опухоли билиопанкреатодуоденальной зоны
- Онкопроктология
- Нейроэндокринные опухоли
- Онкоурология
- Опухоли молочной железы
- Онкогинекология
- Опухоли костей и мягких тканей
- Онкогематология
- Интенсивная терапия и реанимация
- Онкопедиатрия
- Реабилитация и паллиативная помощь
- Онкоиммунология
- Фундаментальные вопросы онкологии

Регистрационный взнос

Для членов Ассоциации онкологов России участие бесплатное.

Для остальных участников предусмотрен регистрационный взнос, сумма и способы оплаты которого указаны на сайте Съезда www.aor2017.ru

Предварительная бесплатная регистрация на сайте www.aor2017.ru обязательна для всех участников!

Участники, оплатившие регистрационный взнос, имеют право на получение бэйджа участника, сертификата и комплекта официальных материалов Съезда (программа, сборник тезисов, каталог выставки, медицинская литература и др.), а также присутствие на всех заседаниях и симпозиумах.

E-mail: accsom@aor2017.ru

Тезисы

Тезисы для публикации необходимо подать не позднее 1 марта 2017 г. через сайт www.aor2017.ru, правила оформления размещены на сайте. Публикация тезисов бесплатная. Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются. Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Научный комитет Съезда оставляет за собой право отклонить поданные работы. Тезисы не редактируются.

E-mail: accsom@aor2017.ru

Размещение в гостинице

Информация о гостиницах г.Уфы после 1 февраля 2017 г. будет размещена на сайте съезда www.aor2017.ru Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос.

Выставка

В рамках работы Съезда пройдет выставка производителей фармацевтических препаратов, диагностического, терапевтического и лабораторного оборудования, хирургического, инструментария, оборудования для медицинских помещений и операционных, продуктов лечебного питания и др.

Участие коммерческих компаний в выставке и научной программе

Телефон/факс: (495) 660–6004, Телефон: (495) 517–7055

E-mail: commerce@aor2017.ru

Макарова Татьяна Владимировна

Организационная поддержка

ООО «Медицинское
маркетинговое агентство»

Информационная поддержка

Издательство «Династия»



ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛИНЕКС® ФОРТЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

ПРИ СИСТЕМНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

В статье приводятся данные о распространенности и этиопатогенезе антибиотик-ассоциированной диареи, также описаны основные возбудители с акцентом на *Clostridium difficile*. Приводятся методы лечения заболевания. Основная часть статьи представлена обзором научных работ по применению пробиотиков как для профилактики, так и для лечения антибиотик-ассоциированной диареи. Представлено оригинальное авторское исследование по заявленной тематике с пробиотическим комплексом Линекс® Форте.

Ключевые слова: антибиотик-ассоциированная диарея, *Clostridium difficile*, пробиотики, Линекс® Форте.

E.Y. PLOTNIKOVA, MD, Prof., Y.V. ZAKHAROVA, PhD in medicine, T.Y. GRACHEVA, MD, Prof
 Kemerovo State Medical University, Russia's Ministry of Health
 THE CLINICAL POTENTIAL OF LINEX FORTE® IN SYSTEMIC ANTIBIOTIC THERAPY

The article tells about the prevalence and etiopathogenesis of antibiotic-associated diarrhea and the main pathogens focusing on *Clostridium difficile*. The methods of treatment of the disease are described. The article is largely an overview of research reports on the use of probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea. In accordance with the declared topic, the author's original study of the probiotic complex Linex® Forte is presented.

Keywords: antibiotic-associated diarrhea, *Clostridium difficile*, probiotics, Linex® Forte.

Согласно критериям ВОЗ, антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) – это 3 и более эпизода неоформленного или водянистого стула в течение 2 или более дней подряд, связанных с приемом антибактериальных препаратов. ААД развивается у 5–35% пациентов на фоне лечения антибиотиками или в течение 8 нед. после их отмены [1, 2]. В отдельных клиниках частота ААД повышается до 62% [3]. В детской популяции уровень ААД колеблется от 11 до 40% [4]. При развитии ААД увеличивается длительность госпитализации пациентов, повышается риск развития осложнений и других нозокомиальных инфекций [5, 6], при этом стоимость лечения может возрастать в 4 раза [7].

Применение использования двух и более антибиотиков широкого спектра действия отмечалось в 58% случаев лечения антибиотиками до 2004 г., согласно исследованию ВОЗ. Этот показатель превзошел рекомендуемый уровень (30%) в значительной степени. Кроме того, почти каждый хирургический пациент получает антибиотики, а этот коэффициент совместного использования достигает 97% [8].

Наиболее часто ААД регистрируется у пациентов, длительно находящихся в стационаре, особенно в палатах интенсивной терапии, у лиц пожилого возраста, при использовании антибиотиков широкого спектра действия [9].

Также частота ААД возрастает при иммунодефицитных состояниях, зондовом кормлении, хирургических вмешательствах, приеме антисекреторных препаратов. Практически любой антибактериальный препарат может вызвать

ААД, но чаще она развивается при приеме клндамицина (20–30%), амоксициллина/клавуланата (10–25%), цефалоспоринов 2–3-го поколения (9–25,8%), эритромицина (11–16%), кларитромицина и ампициллина (5–10%) [11].

Диарея, которая возникает после применения антибиотиков, может иметь несколько механизмов развития [11]:

- аллергические, токсические и другие фармакологические побочные эффекты антибиотиков,
- осмотическая диарея в результате нарушения метаболизма желчных кислот и углеводов в кишечнике,
- избыточный микробный рост в результате подавления облигатной интестинальной микрофлоры [12].

Факторы риска возникновения ААД [13]:

- группа антибиотика, путь его выведения (чаще препараты, выводящиеся желчью, – цефтриаксон), длительность лечения, повторные курсы, комбинированная терапия,
- возраст больных (у пациентов в возрасте до 5 лет и старше 60 лет частота обнаружения *Clostridium difficile* увеличивается),
- длительная госпитализация больного (прямо пропорциональна частоте колонизации *Clostridium difficile*), пребывание в одной палате с больным, имеющим манифестную форму инфекции,
- наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (патология ЖКТ, иммунодефицитные состояния, почечная недостаточность, онкология),
- проводимые медицинские манипуляции (инвазивные процедуры),
- энтеральное питание,

- прием лекарств, снижающих кислотность желудка,
- желудочно-кишечная хирургия (операции на желудке и кишечнике),
- желудочно-кишечные заболевания, такие как болезнь Крона или неспецифический язвенный колит,
- беременность,
- химиотерапия,
- трансплантация костного мозга.

ААД обычно развивается в результате нарушения состава интестинальной микрофлоры. Одна из функций микрофлоры кишечника – создание защитного барьера, который препятствует колонизации тонкой кишки патогенными микроорганизмами [9]. Без этого защитного барьера пациенты становятся восприимчивыми к оппортунистическим патогенным микроорганизмам.

Микроорганизмы, вызывающие ААД, – *Clostridium difficile* (CD-ААД), *Clostridium perfringens* [14, 15], *Staphylococcus aureus* [16], *Klebsiella oxytoca* [17], *Salmonella spp.*, *Salmonella Typhimurium* [18], *Pseudomonas aeruginosa* [19], *Candida spp.* [20].

Диарея, связанная с *Cl. difficile*, составляет 10–25% всех случаев ААД. Ее проявления варьируются от изнурительной диареи до токсического мегаколона, требующего хирургического вмешательства, до смерти [21]. Метаанализ 22 клинических исследований выявил у детей, подвергшихся воздействию антибиотиков, частоту возникновения CD-ААД, которая колебалась от 4,3 до 80%, со средней частотой 22% [22]. Обзор шести рандомизированных исследований показал частоту CD-ААД у пожилых пациентов (≥ 65 лет), которая колебалась от 10 до 37% [23]. Однако *Cl. difficile* выделяется у 50–75% пациентов с антибиотик-ассоциированным колитом и почти у 100% пациентов с псевдомембранозным колитом. *Cl. difficile* производит токсины, в т. ч. энтеротоксин (токсин А) и цитотоксин (токсин В). Патогенность токсина типа А обсуждается, вред токсина В при CD-ААД хорошо изучен. Некоторые штаммы *Cl. difficile* (например, RT-027) обладают высокой вирулентностью. Генетические особенности этого штамма обуславливают увеличение выработки токсина А и токсина В более чем в 16 и 23 раза соответственно, по сравнению с другими штаммами. Эта повышенная патогенность актуальна для большинства вспышек CD-ААД в Европе и Северной Америке [24]. По данным ряда исследований, проведенных в начале 2000-х гг., заболеваемость и тяжесть *Cl. difficile* инфекции резко возросли в Северной Америке и Европе [25–27]. Другое исследование показало, что *Cl. difficile* был наиболее часто обнаруживаемым диспепсическим патогеном в Западной Австралии [28]. *Cl. difficile* RT-027 был определен в качестве основного штамма, ответственного за вспышки CD-ААД во многих странах [29–32]. Кроме того, не только частота, но и тяжесть нозокомиальной и внебольничной CD-ААД растет во всем мире [33]. Исследование, опубликованное в *The New England medical Journal* в 2014 г., показало, что *Cl. difficile* стал наиболее частым возбудителем (12,1%) среди общего числа возбудителей госпитальных инфекций в Америке [34]. Сегодня CD-ААД признается крупной эпидемией в Северной Америке и Европе.

Диагноз CD-ААД основан на комбинации клинических и лабораторных данных. В 2013 г. были опубликованы Рекомендации Американского гастроэнтерологического колледжа по CD-ААД [35]. У пациентов с соответствующими факторами риска диагноз CD-ААД требует сочетания следующих критериев: диарея и/или рентгенологические признаки непроходимости, или токсический мегаколон, положительный тест на наличие токсигенного штамма *Cl. difficile* или его токсинов в кале, или колоноскопическое/гистологическое подтверждение псевдомембранозного колита [36].

Лечение CD-ААД, как правило, опирается на одно из трех антибактериальных средств (метронидазол или ванкомицин, или фидаксомицин), пробиотиков и иммуномодуляторов [37]. Альтернативные стратегии, такие как фекальная трансплантация микробиоты (FMTs), используются для лечения CD-ААД с эффективностью выше 90% [38].

Пробиотики достаточно давно использовались эмпирически для лечения и профилактики ААД, в т. ч. и CD-ААД. Предыдущие метаанализы рандомизированных исследований по использованию различных пробиотиков у взрослых и детей при ААД определили средний относительный риск (ОР) развития ААД при совместном применении антибиотиков и пробиотиков как равный приблизительно 0,4 [39, 40]. Кроме того, было предложено дополнительное применение пробиотиков при антибиотикотерапии *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в схеме эрадикации в качестве возможного варианта, основанного на результатах клинических испытаний [41].

Исследования и клинические испытания применения пробиотиков при ААД продолжают расширяться, результаты ряда высококачественных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований были опубликованы, сведены в систематические обзоры и метаанализы по данной теме.

E. J. Videlock и F. Cremonini провели комплексный поиск публикаций по базам данных Medline, Cochrane Controlled Trial Register и EMBASE (1966–2011). Этот анализ показал, что профилактический эффект ААД наблюдался у различных пробиотических видов, одинаково у детей и взрослых, и не зависел от вида антибиотика, в т. ч. от совместного применения двух и более антибиотиков. Общий эффект оставался статистически значимым даже при ограничении анализа для исследования с низким риском ошибки. Большее снижение риска ААД наблюдалось в обобщенном анализе исследований по антихеликобактерной терапии. Этот метаанализ выявил профилактический эффект применения пробиотиков на частоту развития ААД, который был относительно согласованным при различных пробиотических видах, используемых в разных схемах антибиотикотерапии и показаний, в т. ч. *H. pylori*-терапии. Этот эффект был одинаковым как у взрослых, так и у детей [42].

C. Lau и R. Chamberlain провели всесторонний поиск всех опубликованных РКИ, оценивающих пробиотики в качестве профилактики CD-ААД, с использованием баз PubMed, Cochrane Central Registry of Controlled Trials, Google Scholar (1966–2015). Этот метаанализ показал, что пробиотические добавки являлись ценным дополнением в

рутинной медицинской помощи пациентам, получавшим антибактериальную терапию. С учетом высокой заболеваемости и смертности значительное снижение частоты CD-ААД достигается при применении пробиотиков. Очевидное отсутствие существенных негативных побочных эффектов должно побудить врачей рассмотреть эти легкодоступные, недорогие добавки в качестве эффективной и потенциальной профилактики и терапии для пациентов, получающих антибактериальные препараты [43].

S. Jafarnejad et al. провели систематический обзор литературы относительно использования пробиотиков в лечении ААД у взрослых (18–64 лет) и лиц пожилого возраста (≥ 65 лет). Они выбрали 436 статей, которые отвечали критериям поиска. Тридцать рандомизированных контролируемых испытаний соответствовали заранее определенным критериям включения и были включены в мета-анализ. Был выявлен объединенный относительный риск (ОР) ААД от 0,69 (95%-ный доверительный интервал [95% ДИ]: 0,62–0,76) в модели с фиксированными эффектами и 0,58 (95% ДИ: 0,48–0,71) в модели случайных эффектов, по сравнению с плацебо. Наблюдалась положительная связь между приемом пробиотиков и снижением риска ААД у взрослых (ОР 0,47, 95% ДИ: 0,4–0,56). В противоположность этому, у пациентов пожилого возраста не было никакого положительного эффекта (ОР 0,94, 95% ДИ: 0,76–1,15) использования пробиотиков при ААД [44].

J.Z. Goldenberg et al. проанализировали 23 исследования (3 938 участников), которые соответствовали критериям включения. Испытания включали применение различных пробиотиков отдельно или в комбинации: *Bacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium butyricum*, *Lactobacilli spp.*, *Lactococcus spp.*, *Leuconostoc cremoris*, *Saccharomyces spp.*, *Streptococcus spp.* Полученные данные свидетельствовали о защитном эффекте пробиотиков в предотвращении ААД. Среди различных пробиотиков преимущество имели *Lactobacillus rhamnosus* и *Saccharomyces boulardii* от 5 до 40 млрд колониеобразующих единиц/день – с наименьшим побочным эффектом [45].

S. Hempel et al. проанализировали в общей сложности 63 РКИ, в которые были включены 11 811 участников и использовались *Lactobacillus* в качестве профилактики и лечения ААД. Результаты показали статистически значимую ассоциацию пробиотика с уменьшением ААД (относительный риск 0,58, 95% ДИ от 0,50 до 0,68, $p < 0,001$, I^2 54% [разность рисков, -0,07, 95% ДИ, -0,10 до -0,05] [число, необходимое для лечения, 13, 95% ДИ от 10,3 до 19,1]). Полученные данные свидетельствуют о том, что пробиотики связаны с уменьшением ААД. Необходимы дополнительные исследования, чтобы определить, какие пробиотики обладают наибольшей эффективностью и в отношении каких конкретных антибиотиков, чтобы более прицельно определять схемы лечения пациентов [46].

Отдельного внимания заслуживает опыт применения пробиотиков для профилактики и лечения ААД. Вероятно, первым ученым, который опубликовал работы на тему пробиотиков в начале XX в., был наш соотечественник, лауреат Нобелевской премии И.И. Мечников, когда он описал долгожителей в Восточной Европе, которые пили

ферментированное «болгарской палочкой» молоко. Он предположил, что протеолитические микробы в толстой кишке производят токсичные вещества, ответственные за процесс старения, и высказал точку зрения, что потребление кисломолочных продуктов снижает pH толстой кишки, подавляя рост протеолитических бактерий и, таким образом, приводит к замедлению процессов старения [47].

Исследователи и клиницисты всего мира изучают и используют пробиотики при различных заболеваниях. В последнее десятилетие было опубликовано более 5 500 статей в медицинской литературе на тему использования пробиотических препаратов [48].

Согласно требованиям FAO/WHO (организация пищевого и сельскохозяйственного контроля ВОЗ, 2001), пробиотики должны быть [49]:

- способны к выживанию при пассаже через желудок и кишечник (т. е. резистентны к воздействию желудочного сока и желчи),
- нечувствительны к антибиотикам,
- тестированы на продукцию токсина, метаболическую и гемолитическую активность,
- тестированы на инфекционность у иммунодефицитных подопытных животных,
- проверены в отношении побочных эффектов и нежелательных явлений у человека.

Примером пробиотического препарата, который можно рекомендовать для лечения и профилактики ААД, может служить Линекс® Форте. В каждой капсуле содержатся 2×10^9 КОЕ двух видов микроорганизмов: *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) и *Lactobacillus acidophilus* (LA-5), а также вспомогательные вещества: Бенео Синерджи 1 (Beneo Synergy 1) – 171,5 мг (порошок содержит 90–94% инулина и 6–10% олигофруктозы (декстроза + фруктоза + сахароза)), магния стеарат – 3,5 мг, т. е. специфические субстраты «пребиотики», которые используются бактериями для питания и роста. *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) и *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) прошли фенотипическую и генотипическую идентификацию (имеют «паспорт» штамма) и хорошо изучены. Лакто- и бифидобактерии потенцируют действие друг друга. Процесс лиофилизации способствует сохранению жизнеспособности бактерий на протяжении длительного периода.

Результаты многочисленных РКИ подтвердили профилактический эффект *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) и *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) в отношении ААД [50–52]. Так, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 343 пациентов было показано, что комбинация пробиотиков LA-5 и BB-12 достоверно уменьшает риск возникновения ААД по сравнению с плацебо (частота ААД составляла 10,8% в группе пробиотика и 15,6% в группе плацебо ($p = 0,19$)), а в случае ее развития способствует сокращению продолжительности ААД в 2 раза и уменьшению ее тяжести [50]. Добавление *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) и *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) к стандартным режимам эрадикационной терапии хеликобактерной инфекции снижало частоту диареи, вызываемой антибиотиками, и повышало комплаентность пациентов [52], а также

существенно снижало активность *H. pylori* и повышало частоту его эрадикации [54, 55].

На кафедре микробиологии Кемеровского государственного медицинского университета было проведено исследование содержимого капсул препарата Линекс® Форте. Первоначально готовили взвесь из капсулы и проводили микроскопическое исследование мазков, окрашенных по методу Грама. Установлено наличие грамположительных палочек 2 морфотипов. Первый морфотип характеризуется следующими признаками: средней длины, ровные, прямые или слегка изогнутые палочки с закругленными концами. Концы у данного морфотипа более интенсивно окрашены (метахромазия). Палочки располагаются одиночно, V-образно и в виде «частокола» (род *Bifidobacterium*). Второй морфотип бактерий представляет собой толстые, длинные, слегка изогнутые палочки, расположенные одиночно или в виде длинных цепочек (род *Lactobacillus*).

Содержание микроорганизмов в капсуле исследовали методом разведений. Из содержимого капсулы готовили первое разведение в физиологическом растворе (1:10), затем титровали взвесь и получали разведения 10^{-3} , 10^{-5} , 10^{-7} , 10^{-9} . Делали высевы на жидкие питательные среды: Бифидум среда (г. Оболенск) и среда MRS (HiMedia, Индия). Рост наблюдался во всех разведениях, в разведении 10^{-9} отмечали рост отдельных колоний в виде «спускающихся stalactites» в количестве 2 шт. Таким образом, содержание микроорганизмов в 1 капсуле составило $(2 \times 10^9 \times 10) = 2 \times 10^{10}$ КОЕ. При этом установлено, что консорциум микроорганизмов восстанавливался из лиофилизированного состояния, т. е. начинал расти и размножаться при посеве на жидкие питательные среды через 24 ч.

Разделить участников консорциума и выделить чистые культуры не удалось, т. к. данные пробиотические штаммы показали низкую способность к росту на плотных питательных средах. Изучение биологических свойств проводили без выделения чистых культур.

Кислотообразующая способность всего консорциума бактерий составила 220 °Т (градусов Тернера). В целом адгезивная способность была средней, т. к. индекс адгезии равен 3,3. Установлено отсутствие у представителей консорциума уреазной и протеолитической активности (тест на мочевины и индол – отрицательные). Так как в состав препарата входят пребиотики, были изучены сахаролитические ферменты пробиотических микроорганизмов. Инулин представляет собой полисахарид из остатков фруктозы или пектин, боковые цепочки которого состоят из нейтральных моносахаридов, включающих галактозу, ксилозу и арабинозу. С помощью тест-системы ANAERO-TEST 23 (Lachema, Чехия) установлена способность пробиотических бифидобактерий и лактобацилл ферментировать данные субстраты, т. е. инулин будет оказывать пребиотический эффект в отношении вводимых в микробиоценоз штаммов. При этом пробиотические штаммы не ферментировали фруктозу, входящую в состав олигофруктозы, поэтому данный углевод может стимулировать рост и размножение флоры у пациентов.

Пробиотические бактерии препарата Линекс® Форте проявляли антагонизм к условно-патогенным бактериям и грибам *Staphylococcus xylosus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans*, *Candida dubliniensis*.

Пробиотический консорциум в то же время не обладал антагонизмом к *Escherichia coli lac+*, *Enterococcus faecium*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, выделенным из кишечника детей и взрослых. Таким образом, возможные эффекты «пробиотик против хозяина» или «аутофлора против пробиотика» при приеме препарата Линекс® Форте будут исключены.

Провели определение чувствительности к антибиотикам всего консорциума бактерий диско-диффузионным методом. Установлено, что бактерии были резистентны к следующим антибиотикам: цефтазидиму, цефазолину, цефтриаксону, амоксициллину, рокситромицину, офлоксацину, левофлоксацину, спарфлоксацину, имипенему, меропенему. Консорциум бактерий был чувствителен только к гентамицину и амикацину.

Таким образом, препарат Линекс® Форте характеризуется следующими микробиологическими признаками: содержание бактерий в 1 дозе препарата составило 10^{10} КОЕ, консорциум включает микроорганизмы рода *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*. Активность кислотообразования достигает 220 °Т, индекс адгезии микроорганизмов – 3,3 (средний). Консорциум микроорганизмов восстанавливается из лиофилизированного состояния через 24 ч. Пробиотические штаммы препарата Линекс® Форте проявляют антагонизм к условно-патогенным стафилококкам, клебсиеллам и грибам. При этом отмечается биосовместимость с доминирующими представителями кишечного микробиоценоза *Escherichia*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*. Консорциум бактерий обладает устойчивостью к антибиотикам групп β-лактамов, фторхинолонов, макролидов, что позволяет назначать Линекс® Форте во время приема соответствующих антибиотиков. Для защиты микрофлоры кишечника от негативного влияния антибиотиков и профилактики ААД начинать прием Линекс® Форте нужно с первого дня приема антибиотиков по 1 капсуле в день независимо от возраста пациента, соблюдая интервал в 3 ч между приемом антибиотика и пробиотика. Для лечения диареи у взрослых и детей старше 12 лет, связанной с приемом антибиотиков, препарат нужно принимать по 2–3 капсулы в день в зависимости от выраженности симптомов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо проводить основные мероприятия по профилактике распространения ААД, такие как обоснованное назначение антибиотиков, соблюдение правил личной гигиены, использование пробиотиков для первичной профилактики, которые могут играть ключевую роль в превентивных стратегиях ААД благодаря их низкой стоимости и отличному профилю безопасности. Для профилактики ААД целесообразно назначать пробиоти-

ческую терапию определенным субконтингентам больных с высоким риском ее развития, в т. ч. и при проведении антихеликобактерной терапии. Наилучший эффект от применения пробиотиков отмечается в случае их использования в первые 72 ч от начала антибиотикотерапии.

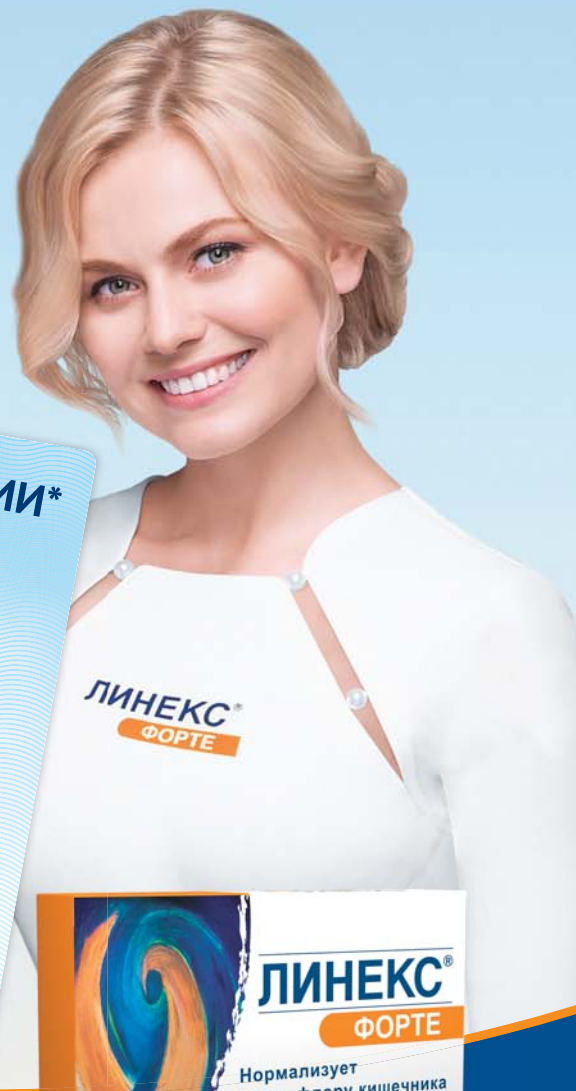
Препарат Линекс® Форте является современным пробиотиком, который отвечает всем требованиям, предъявляемым к эффективным препаратам этой группы: обладает кислото-, антибиотикоустойчивостью, имеет достаточную дозировку для применения при профилактике и лечении ААД.



ЛИТЕРАТУРА

- Wistrom J, Norrby SR, Myhre EB. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother*, 2001, 47: 4350.
- Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med*, 2002, 346(5): 3343-39.
- LaRosa M, Bottaro G, Gulino N. Prevention of antibiotic-associated diarrhea with Lactobacillus sporogens and fructooligosaccharides in children: a multicentric double-blind vs. placebo study. *Minerva Pediatr*, 2003, 55: 447-52.
- Turck D, Bernet JP, Marx J et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2003, 37: 2226.
- McFarland LV. Probiotics and Diarrhea. *Ann Nutr Metab*, 2010, 57(1): 1011.
- Закордонец Л.В., Крамарев С.А., Береговая Т.В., Толстанова А.Н., Довбинчук Т.В. Антибиотик-ассоциированная диарея: механизмы развития и возможности коррекции. *Здоровье ребенка*, 2013, 7: 69-73.
- Vonberg RP, Reichardt C, Behnke M et al. Cost of nosocomial Clostridium difficile-associated diarrhea. *J Hosp Infect*, 2008, 70: 1520.
- Hu Y et al. Exploring on the Status, Reasons and Countermeasures of Antibiotics Abuse. *Chinese Journal of Social Medicine*, 2013: 128-130.
- McFarland LV. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. *Dig Dis*, 1998, 16: 292-307.
- Lusk RH, Fekety FR, Silva JJ, Bodendorfer T, Devine BJ, Kawanishi H, Korff L, Nakauchi D, Rogers S, Siskin SB. Gastrointestinal side effects of clindamycin and ampicillin therapy. *J Infect Dis*, 1977, 135: 111-119.
- Плотникова Е.Ю., Захарова Ю.В. Роль пробиотиков в профилактике и лечении антибиотик-ассоциированной диареи. *Доказательная гастроэнтерология*, 2013, 4(2): 51-57.
- Шевяков М.А. Антибиотик-ассоциированная диарея и кандидоз кишечника: возможности лечения и профилактики. *Антибиотики и химиотерапия*, 2004, 10(49): 26-29.
- Плотникова Е.Ю., Захарова Ю.В. Место пробиотиков в профилактике и лечении антибиотик-ассоциированной диареи. *Терапевтический архив*, 2015, 5(85): 127-131.
- Modi N, Wilcox MH. Evidence of antibiotic induced Clostridium perfringens diarrhoea. *J Clin Pathol*, 2001, 54: 748-751.
- Vaishnavi C, Kaur S, Singh K. Clostridium perfringens type A & antibiotic associated diarrhoea. *Indian J Med Res*, 2005, 122: 52-56.
- Gravet A, Rondeau M, Harf-Monteil C, Grunenberger F, Monteil H, Scheffel JM, Prevost G. Predominant Staphylococcus aureus isolated from antibiotic-associated diarrhea is clinically relevant and produces enterotoxin A and the bicomponent toxin LukE-LukD. *J Clin Microbiol*, 1999, 37: 4012-4019.
- Beaugerie L, Metz M, Barbut F, Bellaiche G, Bouhnik Y, Raskine L, Nicolas JC, Chatelet FP, Lehn N, Petit JC. Klebsiella oxytoca as an agent of antibiotic-associated hemorrhagic colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2003, 1: 370-376.
- Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013>. Accessed 29 Mar 2016.
- Kim SW, Peck KR, Jung SI, Kim YS, Kim SM, Lee NY, Song JH. Pseudomonas aeruginosa as a potential cause of antibiotic-associated diarrhea. *J Korean Med Sci*, 2001, 16: 742-744.
- Levine J, Dykoshi RK, Janoff EN. Candida-associated diarrhea: a syndrome in search of credibility. *Clin Infect Dis*, 1995, 21: 881-886.
- Barbut F, Petit JC. Epidemiology of Clostridium difficile-associated infections. *Clin Microbiol Infect*, 2001, 7: 405-10.
- McFarland LV, Goh S. Preventing Pediatric Antibiotic-Associated Diarrhea and Clostridium difficile Infections with Probiotics: a meta-analysis. *World J Meta-analysis*, 2013, 1: 102-120.
- Xie C, Li J, Wang K, Li Q, Chen D. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in older patients: a systematic review. *Travel Med Infect Dis*, 2015, 13: 128-134.
- O'Connor JR, Johnson S & Gerding DN. Clostridium difficile infection caused by the epidemic BI/NAP1/027 strain. *Gastroenterology*, 2009, 136: 1913-1924.
- Cohen SH et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infection control and hospital epidemiology*, 2010, 31: 431-455.
- Kuiper EJ et al. Update of Clostridium difficile-associated disease due to PCR biotype 027 in Europe. Euro surveillance: bulletin European sur les maladies transmissibles. *European communicable disease bulletin*, 2007, 12: E1-2.
- McDonald LC et al. Recommendations for surveillance of Clostridium difficile-associated disease. *Infection control and hospital epidemiology*, 2007, 28: 140-145.
- Collins DA, Riley TV. Routine detection of Clostridium difficile in Western Australia. *Anaerobe*, 2016, 37: 34-37.
- Baldoni D, Gutierrez M, Timmer W, Dingemans J. Cadazolid, a novel antibiotic with potent activity against Clostridium difficile: safety, tolerability and pharmacokinetics in healthy subjects following single and multiple oral doses. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 2014, 69: 06-714.
- McDonald LC et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of Clostridium difficile. *The New England journal of medicine*, 2005, 353: 2433-2441.
- McFarland LV. Update on the changing epidemiology of Clostridium difficile-associated disease. Nature clinical practice. *Gastroenterology & hepatology*, 2008, 5: 40-48.
- Warny M et al. Toxin production by an emerging strain of Clostridium difficile associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet*, 2005, 366: 1079-1084.
- Rea MC, et al. Effect of broad- and narrow-spectrum antimicrobials on Clostridium difficile and microbial diversity in a model of the distal colon. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, 108(1): 4639-4644.
- Magill SS et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *The New England journal of medicine*, 2014, 370: 1198-1208.
- Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(4): 478-498.
- Bagdasarian N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of Clostridium difficile in adults: a systematic review. *JAMA*, 2015, 313(4): 398-408.
- McFarland LV, Ozen M, Dinelcici EC, Goh S. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infections. *World J Gastroenterol*, 2016 Mar 21, 22(11): 3078-3104.
- Bakken JS, Borody T, Brandt LJ, Brill JV, Demarco DC, Franzos MA, et al. Treating Clostridium difficile infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011, 9: 1044-9.
- Cremonini F, Di Caro S, Nista EC, et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, 16: 1461-7.
- McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhoea and the treatment of Clostridium difficile disease. *American Journal of Gastroenterology*, 2006, 101: 812-22.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*, 2007, 56: 772-81.
- Vidlock EJ, Cremonini F. Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhoea. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2012, 35(12): 1355-1369.
- Lau SM, Christine, Ronald S. Chamberlain. Probiotics are effective at preventing Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of General Medicine*, 2016, 22(9): 27-37.
- Jafarnejad S, Shab-Bidar S, Speakman JR., Parastui K, Daneshi-Maskooni M, Djafarian K. Probiotics Reduce the Risk of Antibiotic-Associated Diarrhea in Adults (18-64 Years) but Not the Elderly (>65 Years). *A Meta-Analysis. Nutrition in Clinical Practice*, 2015, 31(4): 502-513.
- Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J, Parkin P, Mahant S, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015 Dec 22, 12: CD004827.
- Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JN, Shanman R, Johnsen B, Shekelle PG. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2012 May 9, 307(18): 1959-69.
- Vaughan RB. The romantic rationalist: a study of Elie Metchnikoff. *Med Hist*, 1965, 9: 201-215.
- Verna EC, Lucak S. Use of probiotics in gastrointestinal disorders: what to recommend? *Therap Adv Gastroenterol*, 2010 Sep, 3(5): 307-319.
- FAO/WHO. Evaluation of health and nutritional properties of powder milk and live lactic acid bacteria. *Expert. Consultation. Report*, 2001: 1-34.
- Chatterjee S, Kar P, Das T, Ray et al. Randomised placebo-controlled double blind multicentric trial on efficacy and safety of Lactobacillus acidophilus LA-5 and Bifidobacterium BB-12 for prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *J Assoc Physicians India*, 2013, 61: 708-12.
- Black F, Einarsson K, Lidbeck A, et al. Effect of lactic acid producing bacteria on the human intestinal microflora during ampicillin treatment. *Scand J Infect Dis*, 1991, 23: 247.
- de Vrese M. Effects of probiotic bacteria on gastrointestinal symptoms, Helicobacter pylori activity and antibiotics-induced diarrhoea. *Gastroenterology*, 2003, 124: A560.
- de Vrese M, Kristen H, Rautenberg P et al. Probiotic lactobacilli and bifidobacteria in a fermented milk product with added fruit preparation reduce antibiotic associated diarrhea and Helicobacter pylori activity. *J Dairy Res*, 2011 Nov, 78(4): 396-403.
- Sheu BS, Wu JJ, Lo CY et al. Impact of supplement with Lactobacillus- and Bifidobacterium-containing yogurt on triple therapy for Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002 Sep, 16(9): 1669-75.

ЛИОФИЛИЗИРОВАННЫЕ БАКТЕРИИ В СОСТАВЕ ЛИНЕКС® ФОРТЕ ИМЕЮТ «ПАСПОРТ»



**С 1-го дня приема антибиотика снижают
риск развития диареи или сокращают
ее длительность в 2 раза¹**

SANDOZ A Novartis Division

* Бактерии определены по классу, виду и имеют альфанумерологическое название.

1. Chatterjee S. et al. Randomised placebo-controlled double blind multicentric trial on efficacy and safety of Lactobacillus acidophilus LA-5® and Bifidobacterium BB-12® for prevention of antibiotic-associated diarrhoea. JAPI 2013(61): 708–712.

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Линекс® Форте. 1 капсула содержит 2×10^8 живых лиофилизированных молочнокислых бактерий *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12). ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: лечение и профилактика дисбактериозов; облегчение запоров у взрослых и детей старше 12 лет; дополнение к стандартной эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* у взрослых и детей старше 12 лет. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: во время или после еды, запивая небольшим количеством жидкости. Лечение и профилактика дисбактериоза: взрослые и подростки старше 12 лет – по 1 капсуле 1–3 раза в день (в зависимости от тяжести симптомов); новорожденные и дети до 2 лет – по 1 капсуле 1 раз в день. Прием препарата Линекс® Форте у детей в возрасте до 1 года не рекомендуется. Для данной возрастной группы рекомендуется выбирать более удобные для приема формы выпуска. Длительность лечения зависит от причины развития дисбактериоза и индивидуальных особенностей организма. Дополнение к стандартной эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* и для облегчения запоров: взрослые и подростки старше 12 лет – по 1 капсуле 3 раза в день. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: гиперчувствительность к компонентам препарата; наследственная непереносимость фруктозы, дефицит сахаразы, изомальтазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ: возможно возникновение реакций гиперчувствительности. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: не следует запивать горячими напитками и принимать одновременно с алкоголем. Применение при беременности и в период лактации возможно только после консультации с врачом. Диарею у детей младше 6 лет необходимо лечить под наблюдением врача. Рег. номер: ЛП-001920

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников.

РЕКЛАМА

ИДИОСИНКРАЗИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Под лекарственным поражением печени (ЛПП) понимают патологию широкого спектра – от клинически бессимптомного лабораторного изменения печеночных проб до фульминантной острой печеночной недостаточности в результате применения лекарственных средств, трав или пищевых добавок. Существует два основных варианта ЛПП, когда оказывается прямое (дозозависимое) повреждающее и непрямое (идиосинкразическое) действие. Если ЛПП с прямым повреждением являются предсказуемыми, то более редкий идиосинкразический вариант может проявиться совершенно неожиданно. Идиосинкразическое ЛПП является более сложным для диагностики и лечения. Наиболее частой причиной ЛПП выступают антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства и иммунодепрессанты. Диагноз ЛПП ставится методом исключения. Лечение начинается с немедленного прекращения использования лекарственного средства, растительного препарата или биологически активной добавки, которые могли вызвать поражение печени. Специфических антидотов для лечения идиопатического ЛПП не существует, проводится симптоматическое лечение. В случае возникновения холестаза нередко используется урсодезоксихолевая кислота. При развитии острой печеночной недостаточности положительный прогноз существенно улучшает только трансплантация печени.

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, идиосинкразия, холестаз, острая печеночная недостаточность, урсодезоксихолевая кислота, Урдокса®.

S.I. PIMANOV, MD, Prof., E.V. MAKARENKO, MD, Prof.

Vitebsk State Medical University, Belarus

IDIOSYNCRATIC DRUG-INDUCED LIVER INJURY: DIAGNOSIS AND TREATMENT

Drug-induced drug liver lesion (DILL) means the pathology of a wide spectrum – from clinically asymptomatic laboratory changes in liver function tests to fulminant acute hepatic insufficiency as a result of application of drugs, herbs or dietary supplements. There are two main options of DILL when direct (dose-dependent) and indirect damage (idiosyncratic) effect is exerted. Direct damage DILL cases are predictable, the more rare idiosyncratic variant can appear quite unexpectedly. Idiosyncratic DILL is more complex to diagnose and treat. The most common reason for DILL are use of antibiotics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and immunosuppressants. The diagnosis of DILL is stated by a method of elimination. The treatment begins with the immediate discontinuation of the administration of drugs, herbal medication or dietary supplements that can cause liver damage. There are no specific antidotes for the treatment of idiopathic DILL, symptomatic treatment is administered. In case of cholestasis ursodeoxycholic acid is often used. With the development of acute liver failure the positive forecast is significantly improved only by liver transplantation.

Keywords: drug-induced liver lesion, idiosyncrasy, cholestasis, acute hepatic failure, ursodeoxycholic acid, Urdoxa.

Поражения печени, возникающие вследствие применения лекарственных средств, остаются актуальной проблемой медицины и являются основной причиной острой печеночной недостаточности (ОПН) в США и Западной Европе [1]. Основательные обзоры российских авторов доказывают необходимость изучения практическим врачом этой сложной патологии [2–4]. В англоязычной литературе общепринятым термином для таких заболеваний стал «drug-induced liver injury» (DILI), в качестве эквивалента которому в русскоязычной литературе применяется термин «лекарственные поражения печени» (ЛПП) [3]. В последние годы во всем мире отмечается рост ЛПП вследствие приема растительных средств и пищевых биологически активных добавок (БАД).

Ежегодно в США выполняется около 2 тыс. трансплантаций печени из-за развития ЛПП. Частота ЛПП составля-

ет 1–19 случаев на 100 000 населения в год, по другим данным – 3–6% от всех случаев применения ЛС [3, 5, 6].

КЛАССИФИКАЦИЯ

По МКБ-10 токсическое поражение печени относится к рубрике K71. Включает следующие патологии: лекарственная идиосинкразическая (непредсказуемая) болезнь печени, токсическая (предсказуемая) болезнь печени.

Кроме статистической классификации МКБ, существует патогенетическая классификация лекарственных поражений печени, которая также предусматривает 2 варианта повреждения органа: 1) прямое повреждающее действие; 2) непрямое повреждающее (идиосинкразическое) действие (рис. 1). Прямое повреждающее действие на печень оказывает, в частности, ацетаминофен в дозе

более 10 г/сут, что является причиной большинства трансплантаций при ОПЕН. В то же время при этом варианте ЛПП имеют определенное значение индивидуальные особенности чувствительности организма.

В качестве основных вариантов ЛПП различают печеночный (печеночно-клеточный), холестатический и смешанный типы поражения печени [3]. Каждый из типов соответствует определенному поражению основных мишеней – гепатоцитов, в результате чего происходит цитолиз, или желчных капилляров, когда возникает холестаз (табл. 1). В то же время холестаз может возникать и при поражении транспортных систем гепатоцита, в результате чего в желчь не поступают ее компоненты. Еще одним вариантом холестаза, причем прогностически неблагоприятного, является синдром исчезающих желчных протоков, который наблюдается при лечении такими препаратами, как аминазин, галоперидол, амоксициллин-клавулановая кислота, росиглитазон и триметоприм-сульфаметоксазол.

Кроме того, при длительном применении ЛС возможны различные морфологические лекарственные поражения печени: стеатоз, гепатит, фиброз, цирроз, сосудистые, опухолевые и комбинированные поражения.

Если уровень АЛТ ≥ 3 верхних границ норм, а отношение $R \geq 5$ ($R = \text{АЛТ: АЛТвгн/ЩФ:ЩФвгн}$)¹, то устанавливается печеночный тип лекарственного поражения печени.

Таблица 1. Лабораторные характеристики разных типов лекарственных поражений печени

№ п/п	Тип поражения	Лабораторная характеристика
1	«Чистая желтуха»	↑ неконъюгированного билирубина
2	Холестатический тип	↑ ЩФ, ЛАП, ГГТ
3	Желтушно-холестатический тип	↑ билирубина, ЩФ, ЛАП, ГГТ
4	Гепатит	↑ АЛТ, АСТ, ГГТ коэффициент де Ритиса (АСТ:АЛТ) <1
5	Холестатический гепатит	↑ АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ
6	Некротический тип	↑ АЛТ, АСТ; коэффициент де Ритиса (АСТ:АЛТ) >1, обычно – ↑ билирубина, ЩФ, ГГТ, ↓ ХЭ, ПИ, ↑ МНО
7	Холангитический тип	↑ АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, возможно – ↑ билирубина ↓ ХЭ, + ↑ титра аутоантител

Примечание. АЛТ – аланиновая аминотрансфераза, АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза, ХЭ – холинэстераза, ЛАП – лейцинаминопептидаза, ПИ – протромбиновый индекс.

Рисунок 1. Схема патогенетической классификации лекарственных поражений печени



Таблица 2. Препараты, наиболее часто вызывающие лекарственно-индуцированную патологию печени различных типов

	Тип лекарственного поражения		
	Печеночный	Смешанный (повышены уровни АЛТ и щелочной фосфатазы)	Холестатический (преобладает повышение уровня щелочной фосфатазы)
Лекарственное средство	- Ацетаминофен (парацетамол) - Изониазид - НПВС - Статины - Тетрациклин - Кетоконазол - Омепразол - Рифампицин - Фитопрепараты	- Амитриптилин - Клиндамицин - Эналаприл - Нитрофураны - Сульфаниламиды - Верапамил	- Пероральные контрацептивы - Эритромицин - Трициклические антидепрессанты - Эстрогены - Ампициллин - Каптоприл - Триметоприм - Тиабендазол

В случае повышения уровня щелочной фосфатазы ≥ 2 верхних границ нормы, а упомянутое отношение $R \leq 2$ – холестатический. В случае если уровень АЛТ > 3 верхних границ норм, а уровень щелочной фосфатазы > 2 верхних границ нормы при отношении R между 5 и 2, устанавливается смешанный тип поражения (табл. 1, 2). Если резко повышен уровень сывороточной АЛТ и незначительно щелочной фосфатазы, имеется поражение по печеночно-му типу, если резко повышен уровень щелочной фосфатазы при незначительном повышении активности АЛТ – поражение по холестатическому типу.

ФАКТОРЫ РИСКА ИДИОСИНКРАЗИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ

Если ЛПП с прямым повреждением являются в целом предсказуемыми, то более редкий идиосинкразический вариант может проявиться совершенно неожиданно. Идиосинкразическое ЛПП (ИЛПП) является более сложным для диагностики и лечения. Поэтому внимание исследователей в последние годы сосредоточено преимущественно на изучении ИЛПП.

Недавно изданное клиническое руководство по диагностике и лечению ИЛПП Американской коллегии гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology – ACG) подытоживает ситуацию проблемы лекарственных поражений печени [6].

Различают генетические и негенетические факторы риска ИЛПП. К негенетическим факторам риска относят индивидуальные характеристики, внешние воздействия и особенности ЛС. Индивидуальные характеристики, влияющие на вероятность ИЛПП, включают: возраст, пол, беременность, неполноценное по содержанию белков питание, ожирение, сахарный диабет, коморбидность и характер заболевания, из-за которого проводилось лечение. Внешние воздействия: курение, употребление алкоголя и наличие инфекций. Особенности ЛС: фармакологи-

ческая характеристика, его суточная дозировка, метаболический профиль, точка воздействия и перекрестная чувствительность, межлекарственное взаимодействие и сопутствующие назначения других ЛС [3, 6].

Хотя традиционно считается, что при ИЛПП дозировка ЛС не имеет значения, анализ препаратов, запрещенных к применению в США из-за побочных эффектов, показывает, что доза активного вещества в их составе обычно превышала 50 мг/сут.

С увеличением возраста пациентов отмечается рост частоты ЛПП. В детском возрасте ЛПП почти не встречается, отмечено только повышение риска развития синдрома Рея от применения ацетилсалициловой кислоты при вирусной инфекции и возникновение ЛПП в результате приема вальпроевой кислоты. Пропилтиоурацил может вызвать тяжелые ЛПП во всех возрастных группах, но наиболее чувствительны к нему дети [6].

Считается, что женщины страдают ЛПП чаще, однако нет убедительных доказательств различий ИЛПП по полу. Женщины в большей степени подвержены риску ЛПП при приеме миноциклина, α -метилдофы, диклофенака, нитрофурантоина, эритромицина, невирапина, а мужчины – азатиоприна. В случае приема миноциклина, α -метилдофы, диклофенака и нитрофурантоина у женщин чаще наблюдается хронический аутоиммунный гепатит.

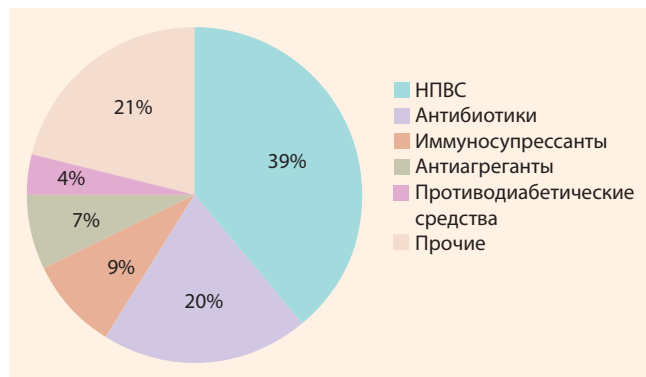
ЛПП редко наблюдается у беременных женщин в связи с тем, что они ограничивают применение ЛС. Описано развитие ЛПП в случае внутривенного введения больших доз тетрациклина беременным, однако такое лечение в развитых странах в настоящее время не используется. ЛПП у беременных могут вызывать метилдопа, гидралазин, антимикробные и противовирусные препараты, а также пропилтиоурацил.

Если ЛПП с прямым повреждением являются в целом предсказуемыми, то более редкий идиосинкразический вариант может проявиться совершенно неожиданно. Идиосинкразическое ЛПП (ИЛПП) является более сложным для диагностики и лечения

Отсутствуют убедительные клинические доказательства того, что при сахарном диабете в целом возрастает риск ЛПП. В то же время доказано, что в случае применения метотрексата и противотуберкулезных ЛС пациенты с сахарным диабетом имеют повышенный риск развития ЛПП. По данным регистра ЛПП в США (United States Drug-Induced Liver Injury Network – DILIN), тяжесть течения ЛПП у больных сахарным диабетом обычно выше.

Несмотря на отсутствие доказательств того, что злоупотребление алкоголем повышает в целом риск ЛПП, установлено, что значительное употребление алкоголя является фактором риска возникновения ЛПП при использовании ацетаминофена (парацетамола), метотрексата и изониазида. Из-за риска ЛПП не рекомендуется применять дулоксетин с алкоголем, хотя соответствующие доказательства в литературе отсутствуют.

Рисунок 2. Лекарственные средства (%), наиболее часто вызывающие лекарственное поражение печени [1]



Хотя общее правило ЛПП гласит, что **любое ЛС является потенциально гепатотоксичным** [7], есть препараты, которые наиболее часто проявляют этот побочный эффект (рис. 2) [1]. Разумеется, результаты исследования зависят от использованной выборки, региона, системы регистрации ЛПП. В целом на долю антибиотиков и противосудорожных препаратов приходится более 60% всех ЛПП [6]. Среди нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) лидируют диклофенак и нимесулид, в группе антибиотиков – амоксициллин клавуланат [8].

В вышеупомянутом клиническом руководстве АСГ по диагностике и лечению ИЛПП возможности генетического определения факторов риска этой патологии названы «находящимися на инфантильном этапе» [6]. Тем не менее можно не сомневаться, что через 1–2 десятилетия генетический подход к оценке факторов риска ИЛПП станет ведущим. Уже сейчас получены весьма впечатляющие результаты. Расшифрованы лейкоцитарные HLA-локусы, ассоциированные с развитием ИЛПП при воздействии определенных ЛС и БАД (табл. 3), а также генетически детерминированные регуляторы, участники метаболизма и транспорта изониазида, диклофенака, симвастатина, амоксициллина-клавуланата, противоту-

беркулезных препаратов и других ЛС [1, 9]. Прием ЛС повышает вероятность развития ИЛПП при наличии соответствующих генетических дефектов, но пока эти данные в рутинной клинической практике не применяются.

ДИАГНОСТИКА ИДИОСИНКРАЗИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ

Как указано в клиническом руководстве по диагностике и лечению ИЛПП АСГ, **диагноз этого заболевания ставится методом исключения**. Требуется достаточно обширное клиническое, лабораторное, инструментальное, а в ряде случаев – морфологическое исследование (рис. 3).

Важнейшее значение в диагностике ЛПП имеет анамнез использования ЛС. Обычно ЛПП возникают в течение 6 мес. после назначения новых ЛС, но возможны исключения. Нитрофураны, миноциклин и статины могут иметь длинный латентный период.

Тщательный анамнез жизни и заболевания необходим наряду с лекарственным анамнезом. Требуется опросить пациента о путешествиях в регионы, эндемичные по вирусному гепатиту Е. Следует учесть сопутствующие заболевания, характер тестов на чувствительность к ЛС, реакции на другие ЛС в анамнезе, наличие заболевания печени, характер употребления алкоголя, начало и длительность приема ЛС. Если в отношении ЛС получить информацию от пациентов обычно удается, то установление использования трав и пищевых добавок требует дополнительного тщательного опроса.

Кроме выполнения стандартного биохимического анализа крови, следует определять протромбиновый индекс (ПТИ) или международное нормализованное отношение (МНО) для оценки функции печени. Резкое снижение ПТИ свидетельствует о развитии ОПеН. В соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению ИЛПП АСГ, следует также обратить внимание на количество эозинофилов в анализе крови. Необходимо исключить острый вирусный гепатит, т. е. определить серологические маркеры вирусных гепатитов А, В и С (anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HBc IgM, anti-HCV, HCV RNA). Для исключения аутоиммунного гепатита требуется оценить серологические маркеры (ANA, AMA, SMA, anti-LKM, уровень IgG). В случае если пациент посещал эндемичные по гепатиту Е регионы в последние 10 нед., следует определить anti-HE IgM. Если классические вирусные гепатиты исключены, а имеется лимфоцитоз и лимфаденопатия, необходимо выполнить иммуносерологические тесты на острую цитомегаловирусную инфекцию и острую вирусную инфекцию Эпштейна – Барр. В качестве редкой причины острого вирусного гепатита может выступать *herpes virus-6* или парвовирус В19.

Таблица 3. Ассоциация HLA-локусов с идиосинкразическими лекарственными поражениями печени

Лекарственное средство	Тип поражения печени	HLA-локус
Амоксициллин-клавуланат	Гепатоцеллюлярный/холестатический	DRB1*1501-DQB1*0602 A*0201
Флуклоксациллин	Холестатический	B*5701
Ксимелагатран (эксанта)	Гепатоцеллюлярный	DRB1*0701-DQA1*0201
Тиклопедин	Холестатический	A*3303
Люмираксид	Холестатический	DRB1*1501-DQB1*0602
Нимесулид	Гепатоцеллюлярный/смешанный	DRB1*0708-DQB1*0204 DRB1*0713-DQB1*0206
Кетопрофен	Гепатоцеллюлярный	DRB1*0413-DQB1*0306
Зеленый чай (пищевая добавка экстракта зеленого чая)	Гепатоцеллюлярный	DRB1*0103-DQB1*0205

В настоящее время установлены сывороточные маркеры острого повреждения печени (повышение уровня сывороточной сорбитолдегидрогеназы; активация Th1, Th2 с выработкой определенного набора цитокинов; M-30, M-65; при передозировке ацетаминофена с развитием ОПеН – miRNAs, HMGB-1) [10], однако эти тесты не являются рутинными.

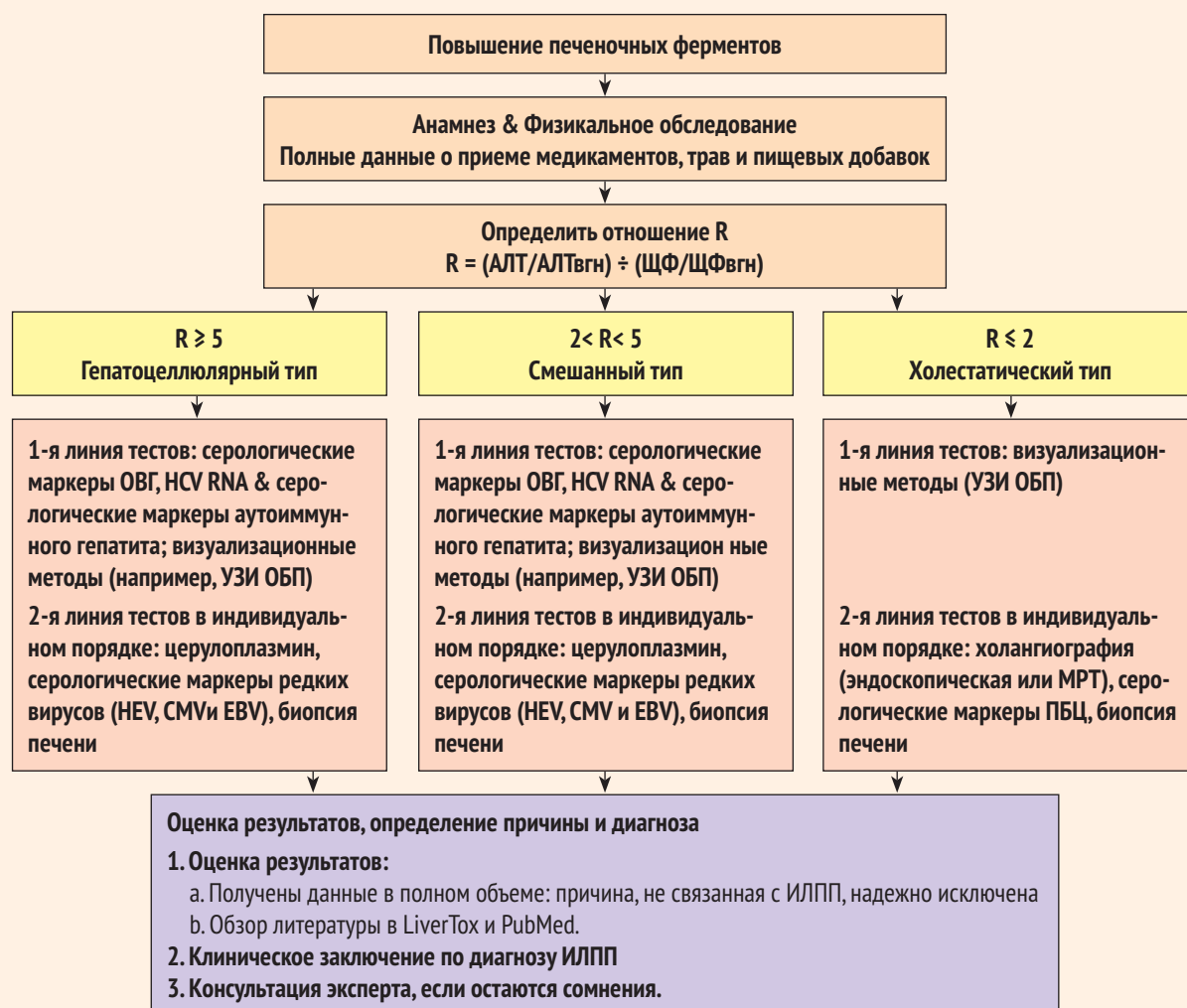
Инструментальное исследование включает, прежде всего, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. Основная задача УЗИ при холестазах – исключить механическую желтуху. В ряде случаев на фоне приема ЛС возможна манифестация не диагностированного ранее цирроза печени, признаки которого также можно определить при УЗИ. Из методов визуализации может применяться компьютерная томография (КТ) или магниторезонансная томография (МРТ). При необходи-

мости оценки состояния желчных протоков для проведения дифференциальной диагностики с первичным склерозирующим холангитом выполняется МРТ-холангиография или эндоскопическая ретроградная панкреато-холангиография.

Поиск причины гепатита включает диагностику стеатогепатита, острого алкогольного гепатита, дефицита $\alpha 1$ -антитрипсина, гемохроматоза, синдрома Бадда – Киари, первичного билиарного цирроза и болезни Вильсона – Коновалова. Для диагностики болезни Вильсона – Коновалова следует определить уровень сывороточного церулоплазмينا, содержание меди в суточной моче, осуществить поиск кольца Кайзера – Флейшера, а также провести соответствующее генетическое типирование.

Биопсия печени не является обязательной, но имеет важное значение не столько для подтверждения ЛПП,

Рисунок 3. Алгоритм обследования при подозрении на идиосинкразическое лекарственное поражение печени (ИЛПП) в соответствии с Рекомендациями Американской Коллегии Гастроэнтерологов (ACG)



Примечание. АЛТ – аланиновая аминотрансфераза; АЛТвгн – верхняя граница нормы аланиновой аминотрансферазы; ЩФ – щелочная фосфатаза; ЩФвгн – верхняя граница нормы щелочной фосфатазы; ОБГ – острый вирусный гепатит; HCV RNA – определение вируса гепатита С по ее РНК с помощью метода полимеразной цепной реакции; УЗИ ОБП – ультразвуковое исследование органов брюшной полости; HEV – вирус гепатита Е; CMV – цитомегаловирус; EBV – вирус Эпштейна – Барр; МРТ – магниторезонансная томография; ПБЦ – первичный билиарный цирроз.

сколько для исключения ряда диффузных заболеваний печени. В рекомендациях ACG по диагностике и лечению ИЛПП определены следующие ситуации, при которых может быть показана биопсия печени:

- 1) выраженный рост значений биохимических маркеров поражения печени, несмотря на устранение воздействия предполагаемого повреждающего вещества (строгая рекомендация, очень низкий уровень доказательности);
- 2) максимально повышенный уровень АЛТ не снизился более чем на 50% на 30–60 день от момента устранения предполагаемого повреждающего вещества при гепатоцеллюлярном типе ИЛПП или максимально повышенный уровень ЩФ не снизился более чем на 50% на 180 день от момента прекращения действия предполагаемого повреждающего вещества при холестатическом типе ИЛПП (условная рекомендация, очень низкий уровень доказательности);
- 3) в случае необходимости продолжения применения или повторного назначения подозреваемого в повреждающем действии вещества (строгая рекомендация, очень низкий уровень доказательности);
- 4) для исследования наличия хронического заболевания печени или хронического ЛПП (условная рекомендация, очень низкий уровень доказательности), если нарушения биохимических показателей сохраняются после 180 дней. Кроме того, необходимость биопсии печени должна быть рассмотрена, если аутоиммунная этиология гепатита окончательно не установлена, а требуется назначение иммуносупрессивной терапии (строгая рекомендация, низкий уровень доказательности) [6].

Клинические проявления ЛПП неспецифичны и выражены в различной степени. Желтуха является наиболее манифестным симптомом, однако без учета других данных невозможно оценить тяжесть состояния больного. Лекарственный холестаз чаще имеет благоприятный прогноз. Аналогичная желтуха, с тем же уровнем общего билирубина может наблюдаться при фульминантной печеночной недостаточности. В случае развития ОПЕН появляются такие симптомы, как недомогание, тошнота, рвота и боли в животе. Возможно развитие дегидратации, нарастание желтухи, отмечается печеночная энцефалопатия, тахикардия (при отеке головного мозга – брадикардия), артериальная гипотензия, гипервентиляция и лихорадка. При объективном обследовании обнаруживается желтушность кожных покровов, гепатомегалия, возможна сыпь. Уменьшение размеров печени является прогностически неблагоприятным признаком. В претерминальный период появляются асцит, инфекционные осложнения и отек головного мозга. Если не проведена трансплантация печени, причиной смерти пациентов обычно являются системные инфекции и отек головного мозга. В соответствии с рекомендациями ACG, трансплантация печени показана в тех случаях, когда нет признаков спонтанного выздоровления [6].

При гиперсенситивном (иммунологическом) варианте ИЛПП латентный период составляет 1–6 недель, имеется

Урдокса®

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)



Лечение заболеваний печени и желчевыводящих путей

- Первичный билиарный цирроз при отсутствии признаков декомпенсации (симптоматическое лечение)
- Растворение холестериновых камней желчного пузыря
- Билиарный рефлюкс-гастрит
- Первичный склерозирующий холангит
- Алкогольная болезнь печени
- Неалкогольный стеатогепатит
- Кистозный фиброз (муковисцидоз)
- Дискинезия желчевыводящих путей
- Хронические гепатиты различного генеза

Субстанция ICE (Италия)

Производство в соответствии с Европейским стандартом GMP

Регистрационный номер: ЛСП-001873/09.

www.obolenskoe.ru

РЕКЛАМА



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

кожная сыпь, лихорадка, увеличение лимфатических узлов и эозинофилия, отсутствует зависимость от дозы препарата. Такой вариант ИЛПП наиболее характерен при использовании таких ЛС, как фенитоин, карбамазепин и ламотриджин [11].

В случае метаболического варианта ИЛПП латентный период составляет 1–52 недели и значительно варьирует, есть некоторая зависимость от дозы препарата, а кожная сыпь, лихорадка, увеличение лимфатических узлов и эозинофилия отсутствуют. Такой вариант поражения печени наиболее типичен при применении изониазида и пиразинамида.

КАК ОЦЕНИТЬ ПРОГНОЗ И НЕ ПРОПУСТИТЬ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ?

В большинстве случаев после прекращения приема ЛС (или растительного вещества, БАД) симптоматика ЛПП идет на убыль. Только в 10% при ИЛПП развивается ОПеН. Если появилась это тяжелое осложнение, признаками чего будут энцефалопатия и выраженное снижение протромбинового индекса или МНО, спонтанное выздоровление затруднительно. Обычно с момента появления желтухи до возникновения печеночной комы проходит около двух недель. В тяжелых случаях этот промежуток времени рассматривается как период для подготовки к трансплантации печени. При развитии ОПеН в результате ИЛПП без трансплантации выживает 23% больных, при трансплантации – 40%. В целом развитие ОПеН происходит медленнее при ИЛПП, чем при передозировке ацетаминофена. При ЛПП вследствие передозировки ацетаминофена начальные проявления печеночной недостаточности более выражены, чем при ИЛПП, но выживаемость выше. Это связано с тем, что скорость регенерации клеток печени при воздействии ацетаминофена выше, и заболевание разрешается быстрее, что обеспечивает более благоприятный прогноз [6]. Для прогноза выживаемости пациентов при ИЛПП можно использовать общепринятую шкалу MELD, однако эта шкала, как и другие, включая SOFA [12], не дает надежного прогноза выживаемости при ИЛПП [13].

Важнейшее значение в диагностике ЛПП имеет анамнез использования ЛС. Обычно ЛПП возникают в течение 6 мес. после назначения новых ЛС, но возможны исключения.

Нитрофураны, миноциклин и статины могут иметь длинный латентный период

В 1978 г. Hyman Zimmerman опубликовал монографию «Hepatotoxicity», в которой показал, что развитие желтухи при лекарственно-индуцированном гепатоцеллюлярном повреждении является чрезвычайно опасным признаком, увеличивающим вероятность летального исхода. Это правило широко было внедрено FDA в качестве индикатора тяжелого лекарственного поражения печени. Был введен термин «Hy's law» (закон Хая): **если при использовании лекарственного препарата отмечается более чем трех-**

кратное повышение верхнего уровня нормы аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) в сочетании с двукратным и более повышением уровня общего билирубина при отсутствии билиарной обструкции или других причин холестаза, согласно требованиям FDA, ЛПП следует рассценивать как опасное и прекратить прием лекарственного средства. Закон Хая свидетельствует о появлении гепатоцеллюлярной желтухи. В настоящее время имеются некоторые модификации этого закона: учитывается изолированное повышение уровня АЛТ (или аспарагиновой аминотрансферазы – АСТ) в 8 раз, в 3 раза при сочетании с системными реакциями (боль в животе, лихорадка, тошнота, недомогание), 5-кратное повышение АЛТ в течение 2 недель и другие варианты [2, 6, 14, 15].

По данным DILIN, американские врачи в 30% случаев ЛПП используют урсодезоксихолевую кислоту. Привлекательность такого лечения объясняется апробированным каждым клиницистом-гепатологом эффектом УДХК, проявляющимся снижением уровня сывороточных маркеров холестаза и цитолиза при диффузных заболеваниях печени

Если выполняется закон Хая, смертность пациентов повышается на 10–50%. В настоящее время эксперты FDA считают, что имеется соответствие закону Хая, если соблюдаются одновременно следующие 4 условия: 1) уровень сывороточной аминотрансферазы (АЛТ или АСТ), равный или выше 3 верхних границ норм; 2) повышение уровня сывороточного общего билирубина более 2 верхних границ нормы; 3) отсутствие холестаза или незначительность его выраженности (уровень щелочной фосфатазы близок к нормальному значению); 4) отсутствие других причин, объясняющих поражение печени (вирусный гепатит А, В, С, другие вирусные инфекции, воздействие алкоголя, сердечная недостаточность и проч.) [14, 15].

Развитие хронического заболевания печени наблюдается в 15–20% случаев острой ИЛПП.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение ИЛПП начинается с немедленного исключения приема подозреваемого ЛС, растительного препарата или БАД. Есть данные, что фатальный исход наблюдается, если причинное вещество поступало в организм более 2–3 дней. **В случае ИЛПП специфических антидотов не существует.** Проводится симптоматическое лечение. При развитии ОПеН существенно улучшает положительный прогноз только пересадка печени.

Глюкокортикостероиды (ГКС) для лечения ОПеН при ИЛПП не имеют доказательств эффективности. Хорошие результаты были получены в неконтролируемом исследовании небольшого объема при лечении ЛПП (гепатит или ОПеН) лишь комбинацией УДХК и ГКС [16]. Больные получали пульс-терапию ГКС в течение 3 дней или преднизолон 2–5 мг/кг/сут с последующим снижением дозы. УДХК

применялась в дозе 750–1 500 мг/сут в течение 4–10 недель всем пациентам.

По результатам одного из исследований показано, что N-ацетилцистеин, обычно применяемый как антидот при ЛПП вследствие передозировки ацетаминофена, дает эффект и при лечении ранних стадий ОПЕи и комы, развившейся в случае ИЛПП [17, 18]. У детей не отмечен положительный результат такого лечения, более того, наблюдается обратный эффект. С учетом всех данных FDA не утвердил использование N-ацетилцистеина при лечении ЛПП, не связанных с применением ацетаминофена.

По показаниям (сыпь, эозинофилия) клиницисты применяют антигистаминные препараты.

По данным DILIN, американские врачи в 30% случаев ЛПП используют урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) [6]. Привлекательность такого лечения объясняется апробированным каждым клиницистом-гепатологом эффектом УДХК, проявляющимся снижением уровня сывороточных маркеров холестаза и цитолиза при диффузных заболеваниях печени. Поэтому УДХК традиционно причисляют к гепатопротекторам. Безопасность и эффективность применения УДХК иллюстрируется результатами метаанализа, который подтвердил высокую эффективность УДХК при лечении холестаза беременных, и рекомендациями Европейской ассоциации изучения печени (EASL) по лечению холестазов. В соответствии с рекомендациями EASL, при холестазе беременных следует принимать внутрь УДХК в дозе 10–20 мг/кг/сут [19, 20]. Кроме того, вследствие позитивного влияния УДХК на аутоиммунные процессы в печени EASL рекомендует этот препарат для лечения аутоиммунного гепатита и других аутоиммунных заболеваний печени. Учитывая, что при ИЛПП нередко

запускается аутоиммунный процесс, применение УДХК также представляется целесообразным.

Рекомендации по применению УДХК для лечения холестатического ЛПП содержатся в известном руководстве по гепатологии E. Kuntz и H.-D. Kuntz [7]. Эти же авторы допускают применение в этой ситуации адеметионина.

В последних публикациях использование УДХК при холестатических вариантах ИЛПП рассматривается как традиционное [11]. Это объясняется механизмом действия УДХК. Препарат стимулирует экспрессию переносчиков желчных кислот BSEP и MRP2 mRNA, поэтому желчные кислоты удаляются из крови. Происходит активация транспорта каналикулярной мембраны через фосфорилирование. В гепатоците осуществляется стимуляция метаболизма гидрофобных желчных кислот в менее токсичные. УДХК обеспечивает защиту холангиоцитов, т. к. токсичные желчные кислоты удаляются из крови (замещаются). Ингибируется апоптоз гепатоцитов, стабилизируется митохондриальная мембрана и подавляется развитие фиброза.

В то же время использование гепатопротекторов при ЛПП, вызванных противотуберкулезными препаратами, эффекта не дало [21].

В вышеупомянутых рекомендациях EASL приводятся данные об эффективности УДХК в лечении двух третей случаев холестатических ЛПП [19, 22].

В России одним из зарегистрированных препаратов УДХК является препарат Урдокса®, производство которого соответствует стандартам GMP. Урдокса® – гепатопротекторный препарат, который оказывает желчегонное, холелитолитическое, гипохолестеринемическое, гиполлипидемическое, иммуномодулирующее действие, изготавливается из европейской субстанции и имеет доступную стоимость упаковки.



ЛИТЕРАТУРА

- Licata A. Adverse drug reactions and organ damage: The liver. *Eur J Intern Med*, 2016, 28: 9-16.
- Ильченко Л.Ю., Корович Т.И. Лекарственная болезнь печени. *Медицинский совет*, 2013; 10: 32-37.
- Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (Часть 1-я). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2012, 3: 38-48.
- Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (Часть 2-я). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2014, 1: 21-28.
- Bjornsson ES. Epidemiology and risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis*, 2014, 34(2): 115-122.
- Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(7): 950-966.
- Kuntz E., Kuntz H.-D. *Hepatology. Principles and Practice*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2006. 906 p.
- Bjornsson ES. Drug-induced liver injury: an overview over the most critical compounds. *Arch Toxicol*, 2015, 89(3): 327-334.
- Daly A. Pharmacogenomics of adverse events. *Genet Med*, 2013, 5(5): 2-12.
- Fontana RJ. Pathogenesis of idiosyncratic drug-induced liver injury and clinical perspective. *Gastroenterology*, 2014, 146(4): 914-928.
- Devarbhavi H. An Update on Drug-induced Liver Injury. *J Clin Exp Hepatol*, 2012, 2: 247-259.
- Пиманов С.И. Декомпенсированный цирроз печени: лечение с учетом международных рекомендаций. М.: Практическая медицина, 2016. 88 с.
- Bechmann LP, Jochum C., Kocabayoglu P et al. Cytokeratin 18-based modification of the MELD score improves prediction of spontaneous survival after acute liver injury. *J Hepatology*, 2010, 53: 639-647.
- Reuben A. Hy's Law explained. US FDA, 2008. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/scienceresearch/researchareas/ucm076783.pdf>
- Temple RJ. How Predictive Is Hy's Law. FDA, 2014. https://www.aasld.org/sites/default/files/documents/2014/IA_2_Temple.pdf.
- Wree A, Dechne A, Herzer K et al. Steroid and Ursodesoxycholic Acid Combination Therapy in Severe Drug-Induced Liver Injury. *Digestion*, 2011, 84: 54-59.
- Lee WM, Hyman LS, Rossaro L et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology*, 2009, 137: 856-864.
- Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug induced liver injury in the United States. *Gastroenterology*, 2008, 135: 1924-1934.
- Beuers U, Boberg KM., Chapman RW et al. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*, 2009, 51(2): 237-267.
- Kong X, Kong Y, Zhang F et al. Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy A meta-analysis (a prisma-compliant study). *Medicine*, 2016, 95(40): 1-9.
- Saito Z, Kaneko Y, Kinoshita A et al. Effectiveness of hepatoprotective drugs for anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity: a retrospective analysis. *BMC Infectious Diseases*, 2016, 16: 668.
- Nathwani RA, Kaplowitz N. Drug hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*, 2006, 10: 207-217.
- http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_41902.htm

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА: ВЫБОР ПРОКИНЕТИКА С ПОЗИЦИЙ КОМОРБИДНОСТИ, КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ЛЕКАРСТВЕННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

Функциональные гастроинтестинальные расстройства в настоящее время рассматриваются как наиболее распространенная патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Симптомы, которые могут быть отнесены к гастродуоденальной области, представляют собой одну из основных подгрупп среди функциональных желудочно-кишечных расстройств, в которой синдром функциональной диспепсии (ФД) по праву сохраняет ведущие позиции. Патогенетическим фактором ФД и других функциональных гастроинтестинальных расстройств (ФГИР), который можно считать доказанным в настоящее время, являются нарушения моторики ЖКТ, что определяет целесообразность использования в базисной терапии этих заболеваний лекарственных препаратов, воздействующих на моторную функцию ЖКТ и препятствующих антиперистальтическим сокращениям гладкой мускулатуры, которые объединены в группу прокинетиков. С позиций коморбидности, клинической эффективности и лекарственной безопасности итоприда гидрохлорид является приоритетным прокинетиком в лечении ФД и других сопутствующих ФГИР.

Ключевые слова: функциональные гастроинтестинальные расстройства, функциональная диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, прокинетики, итоприда гидрохлорид, Итопра®.

D.I. TRUKHAN, MD, PhD, Federal State Educational Institution of Higher Education «Omsk state medical university» Ministry for Public Health of the Russian Federation

FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS: SELECT FROM THE POINT PROKINETIC COMORBIDITY, CLINICAL EFFICACY AND DRUG SAFETY

Functional gastrointestinal disorders are currently being considered as the most common pathology of the gastrointestinal tract. Symptoms that may be related to the gastroduodenal region, represent one of the major subgroups among functional gastrointestinal disorders, in which the functional dyspepsia rightly maintains leading positions syndrome. Pathogenetic factors of functional dyspepsia and other functional gastrointestinal disorders, which can be regarded as proven at the moment, are the dysmotility of the gastrointestinal tract, which determines the feasibility of using in the basic treatment of these diseases medications that affect motor function of the gastrointestinal tract and preventing anastaltic contractions of the smooth muscles, which are combined into a group of prokinetic. With comorbidity positions, clinical efficacy and drug safety is a priority itopride hydrochloride prokinetics in treatment of functional dyspepsia and other related functional gastrointestinal disorders..

Keywords: functional gastrointestinal disorders, functional dyspepsia, gastroesophageal reflux disease, prokinetics, itopride hydrochloride, Itopra®.

Функциональные гастроинтестинальные расстройства (ФГИР) в настоящее время рассматриваются как наиболее распространенная патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в основе которой лежат комбинированные морфологические и физиологические отклонения, связанные с висцеральной гиперчувствительностью, нарушениями моторики ЖКТ, защитного слизистого барьера, иммунной функции и состава кишечной микробиоты, а также расстройствами со стороны центральной нервной системы (ЦНС).

В последних рекомендациях международного консенсуса «Римские критерии IV» (2016) ФГИР определяются как «расстройства взаимодействия «кишка – головной мозг» («ЖКТ – ЦНС») (disorders of gut-brain interaction) [1].

Симптомы, которые могут быть отнесены к гастродуоденальной области, представляют собой одну из основных подгрупп (подгруппа В) среди функциональных желудочно-кишечных расстройств, в которой синдром функциональной диспепсии (ФД-В1) по праву сохраняет ведущие позиции [2].

Определение ФД, приемлемое для использования врачом в практической работе, не претерпело принципиальных изменений по сравнению с предшествующими «Римскими критериями III» (2006) и формулируется следующим образом: симптомы, относящиеся к гастродуоденальной области, при отсутствии каких-либо органических, системных или метаболических заболеваний, которые могли бы объяснить эти проявления.

В соответствии с рекомендациями экспертов («Римские критерии IV»), клинические диагностические критерии ФД включают в себя:

- 1) наличие одного или более из следующих симптомов:
 - беспокоящее (неприятное) чувство полноты после еды;
 - быстрое насыщение;
 - эпигастральная боль;
 - эпигастральное жжение;
- 2) отсутствие данных об органической патологии (включая данные эндоскопического исследования), которая могла бы объяснить возникновение диспепсических симптомов.

Соответствие критериям должно соблюдаться в течение не менее 3 последних месяцев с начала проявлений и не менее 6 месяцев перед диагностикой.

Диагностические критерии постпрандиального дистресс-синдрома (ПДС, **B1a**) включают один или оба из следующих симптомов:

- 1) беспокоящее чувство полноты после еды, возникающее после приема обычного объема пищи, которое ограничивает обычную активность/деятельность пациента;
- 2) ранняя (быстрая) насыщаемость (сытость), приводящая к необходимости уменьшения обычного объема пищи.

Указанные критерии должны присутствовать по крайней мере 3 дня в неделю.

Основные проявления ПДС могут сопровождаться появлением после еды боли или жжения в эпигастрии, вздутия живота, отрыжки и тошноты. Появление рвоты предлагается рассматривать в рамках других расстройств (**B3**). Изжога не является непосредственно диспепсическим симптомом, но часто сосуществует с диспепсическими симптомами. Для симптомов ПДС, как правило, не характерно улучшение после дефекации или отхождения газов. У пациента с ПДС могут присутствовать и другие гастроэнтерологические симптомы, входящие в другие подгруппы ФГИР, прежде всего **A** и **C**, например симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) или синдрома раздраженного кишечника (СРК) [2].

Диагностические критерии эпигастрального болевого синдрома (ЭБС, **B1b**) включают один или оба из следующих симптомов, ограничивающих обычную активность/деятельность пациента:

- 1) эпигастральная боль;
- 2) жжение в эпигастрии.

Указанные критерии должны присутствовать по крайней мере 1 день в неделю.

Эпигастральная боль может как возникать, так и исчезать при приеме пищи или голодании. Вместе с симптомами ЭБС у пациентов могут отмечаться вздутие живота, отрыжка и тошнота после приема пищи. Появление рвоты, как и при ПДС, предлагается рассматривать в рамках других расстройств (**B3**). Возможно сосуществование изжоги с симптомами ЭБС. Боль при ЭБС отличается от критериев билиарной боли при расстройствах желчного пузыря и сфинктера Одди. Для симптомов ЭБС также не характерно улучшение после дефекации или отхождения газов. Наряду с симптомами ЭБС могут присутствовать и другие гастроэнтерологические симптомы, например симптомы ГЭРБ или СРК [2].

В последней версии «Римских критериев» официальное признание получил синдром перекреста функциональных нарушений (overlap syndrome), т. е. возможность наличия у пациента одновременно нескольких функциональных нарушений и переход их из одной формы в другую, например сочетание ФД и СРК [1].

Многообразие клинической картины функциональных нарушений ЖКТ обуславливает необходимость частой коррекции лечения в связи с изменениями клинической симптоматики, в т. ч. при сочетанных функциональных

нарушениях, например ФД + СРК, ФД + билиарная дисфункция, СРК + билиарная дисфункция, а также при смене клинического варианта СРК.

Соответственно, актуальным является оптимизация лекарственной терапии, подразумевающая в лечебной тактике ФГИР приоритет применения препаратов, обладающих многоцелевым эффектом, одновременно влияющих на несколько патогенетических звеньев этих заболеваний или оказывающих благоприятное действие при наличии коморбидной патологии. Патогенетическим фактором ФД и других ФГИР, который можно считать доказанным в настоящее время, являются нарушения моторики ЖКТ [3–5], что определяет целесообразность использования в базисной терапии этих заболеваний лекарственных препаратов, воздействующих на моторную функцию ЖКТ и препятствующих антиперистальтическим сокращениям гладкой мускулатуры, которые объединены в группу прокинетики.

Эффективность прокинетики в лечении ФД в соответствии с российскими и международными рекомендациями значительно превышает эффект плацебо [6–10]. На российском фармацевтическом рынке прокинетики в настоящее время представлены тремя международными непатентованными наименованиями: метоклопрамид, домперидон, итоприда гидрохлорид. Другие препараты этой группы (цизаприд, мозаприд, тегасерод) в Российской Федерации (РФ) не зарегистрированы.

Симптомы, которые могут быть отнесены к гастродуоденальной области, представляют собой одну из основных подгрупп (подгруппа В) среди функциональных желудочно-кишечных расстройств, в которой синдром функциональной диспепсии (ФД-В1) по праву сохраняет ведущие позиции

Сравнительная характеристика фармакологических свойств различных прокинетики [11] по G. Holtmann (2006) представлена в *таблице 1*. С учетом последующих исследований и рекомендаций в оригинальную таблицу внесен ряд дополнений [12–16].

Метоклопрамид является антагонистом дофаминовых (D_2) рецепторов, а также серотониновых ($5-HT_3$) рецепторов (в высоких дозах). Стимулирует двигательную активность верхнего отдела ЖКТ (в т. ч. регулирует тонус нижнего пищеводного сфинктера в покое) и нормализует его моторную функцию. Вместе с тем у препарата имеется существенный недостаток – способность проникать через гематоэнцефалический барьер, что делает его применение в настоящее время ограниченным из-за развития выраженных побочных эффектов «центрального» характера: экстрапирамидных расстройств, головной боли, головокружений, сонливости, депрессии и гормональных нарушений (гиперпролактинемии с галактореей, гинекомастии, нарушений менструального цикла). Метоклопрамид не удлиняет интервал Q-T, но при его применении возможны как нарушения ритма сердца (тахикардия/брадикардия, атрио-

вентрикулярная блокада), так и непредсказуемые изменения сосудистого тонуса (гипотензия/гипертензия).

Определяющими критериями для выбора лекарственного препарата являются его клиническая эффективность и безопасность для пациента. Результаты многочисленных международных и российских исследований свидетельствуют об эффективности домперидона и итоприда гидрохлорида в лечении ФД [6, 9, 19–23].

С позиций лекарственной безопасности в настоящее время выбор прокинетики в практической деятельности врача ограничивается двумя действующими лекарственными веществами, такими как домперидон и итоприда гидрохлорид.

Домперидон блокирует дофаминовые D₂-рецепторы. Прокинетики связаны с блокадой периферических дофаминовых рецепторов и устранением ингибирующего влияния дофамина на функции ЖКТ. Увеличивает продолжительность перистальтических сокращений антрального отдела желудка и 12-перстной кишки, улучшает работу желудка, ускоряя его опорожнение в случае замедления этого процесса, повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера. Противорвотное действие обусловлено сочетанием периферического (гастрокинетического) действия и блокадой хеморецепторов триггерной зоны рвотного центра. Домперидон предупреждает развитие или уменьшает выраженность тошноты и рвоты.

Однако при длительном приеме домперидон повышает уровень пролактина в сыворотке крови и может стимулировать появление нейроэндокринных явлений, таких как галакторея, гинекомастия и аменорея. Антихолинергические средства ослабляют действие домперидона, а антисекреторные и антацидные препараты снижают его биодоступность.

Ингибиторы изофермента CYP3A4 цитохрома P450: антибиотики группы макролидов, противогрибковые препараты группы азолов, ингибиторы ВИЧ-протеазы, амиодарон, антагонисты кальция могут блокировать метаболизм домперидона и повышать его уровень в плазме

(совместное применение требует осмотрительности или противопоказано). С осторожностью следует применять домперидон одновременно с ингибиторами MAO. Не исключается влияние домперидона на всасывание применяемых одновременно с ним препаратов с замедленным высвобождением действующего вещества.

В марте 2014 г. ЕМА (Европейское медицинское агентство) после проведения оценки «польза/риск» домперидона дало следующие рекомендации [16] по его применению:

- 1) препарат показан только при тошноте и рвоте;
- 2) рекомендуемая доза составляет не более 30 мг/сут;
- 3) продолжительность приема – не более 1-й нед.;
- 4) изъят ряд показаний к применению: изжога, вздутие живота и др.;
- 5) не следует применять домперидон в сочетании с другими лекарственными средствами, которые вызывают сходное воздействие на сердце, и в сочетании с лекарственными препаратами, уменьшающими распад препарата в организме;
- 6) домперидон не следует назначать пациентам при умеренных и тяжелых нарушениях функции печени; с повышенным риском или уже с существующими нарушениями электрической активности сердца или сердечного ритма.

В соответствии с рекомендациями ЕМА домперидон не показан пациентам:

- 1) старше 60 лет;
- 2) с удлинением интервала Q-T;
- 3) с наличием сердечно-сосудистых заболеваний [16].

Таким образом, с учетом рекомендаций ЕМА, домперидон можно рассматривать в качестве препарата для симптоматического лечения тошноты и рвоты в течение короткого промежутка времени (продолжительностью до 1 нед.) у пациентов молодого и среднего возраста, без сопутствующей коморбидной патологии, прежде всего изменений со стороны сердечно-сосудистой системы.

При необходимости большей продолжительности применения прокинетики при ФГИР препаратом выбора

Таблица 1. Сравнительная характеристика фармакологических свойств различных прокинетиков по G. Holtmann [11]

Характеристики	Итоприда гидрохлорид	Домперидон	Метоклопрамид	Цизаприд*	Мозаприд**
Механизм действия	D2-антагонист + ингибитор АЦХ	D2-антагонист	D2-антагонист + 5-HT ₃ -агонист	5-HT ₄ -агонист	5-HT ₄ -агонист
Прокинети́ческое действие	Выраженное	Выраженное	Выраженное	Выраженное	Выраженное
Противорвотное действие	Умеренное	Умеренное	Выраженное	Отсутствует	Отсутствует
Экстрапирамидные эффекты	Редко	Редко	Часто	Редко	Редко
Удлинение интервала Q-T	Не вызывает	Вызывает ^{1,2}	Не вызывает	Вызывает	Не вызывает (?) ³

Дополнения:

¹ Рекомендации Европейского медицинского агентства (European Medicines Agency) [16].

² В инструкции по медицинскому применению оригинального препарата домперидона в разделе «Побочные действия» указано: «В некоторых эпидемиологических исследованиях было показано, что применение домперидона может быть связано с повышением риска развития серьезных желудочковых аритмий или внезапной смерти».

³ В ряде работ мозаприд включен в число лекарственных препаратов, удлиняющих интервал Q-T [17].

Примечания:

* Цизаприд в связи с обнаруженными серьезными побочными эффектами со стороны сердечно-сосудистой системы изъят из обращения в подавляющем большинстве стран, в т. ч. в 2000 г. в РФ [18].

** В РФ, США и Западной Европе мозаприд не зарегистрирован [18].

на сегодняшний день становится итоприд. Итоприда гидрохлорид обладает двойным механизмом прокинетического действия: усиливает моторику ЖКТ за счет антагонизма с D_2 -дофаминовыми рецепторами и ингибирования ацетилхолинэстеразы. Активирует высвобождение ацетилхолина, подавляет его разрушение. Активирует пропульсивную моторику желудка за счет антагонизма с D_2 -рецепторами и дозозависимого ингибирования активности ацетилхолинэстеразы. Оказывает специфическое действие на верхние отделы ЖКТ, ускоряет транзит по желудку, улучшает его опорожнение.

Обладает противорвотным эффектом за счет взаимодействия с D_2 -рецепторами, находящимися в триггерной зоне. Вызывает дозозависимое подавление рвоты, вызванной апоморфином. Не оказывает влияния на сывороточные концентрации гастрина.

Представленные в *таблице 1* данные позволяют рассматривать итоприда гидрохлорид в качестве препарата первой линии в лечении двигательных нарушений желудка [11]. От других препаратов, стимулирующих двигательную функцию желудка, итоприда гидрохлорид выгодно отличается сочетанием двойного механизма прокинетического действия и отсутствием серьезных побочных эффектов, характерных для остальных препаратов: метоклопрамида (экстрапирамидные эффекты, гиперпролактинемия) и цизаприда (удлинение интервала Q-T). Аналогичное мнение было высказано и на специальном симпозиуме по лечению ФД в рамках Всемирного конгресса гастроэнтерологов, состоявшегося в 2005 г. в Монреале [24]. В разделе «Римских критериев IV», посвященном гастродуоденальным расстройствам, особо отмечено, что итоприда гидрохлорид, обладающий двойным механизмом действия, является прокинетиком, способным у пациентов с ФД оказать существенное позитивное влияние на постпрандиальное чувство полноты и раннее насыщение, с низкой частотой побочных реакций [2].

В российском проспективном открытом многоцентровом исследовании, в котором в качестве контроля использовался ответ на плацебо, полученный в предыдущих исследованиях, проведена оценка эффективности и безопасности применения итоприда для лечения симптомов ФД верхних отделов ЖКТ у 96 пациентов. Лечебный эффект при приеме итоприда на 4, 8 и 12-й нед., по данным GPA (Global Patient Assessment – Глобальная оценка состояния пациентом), достигнут соответственно у 53,76, 85,71 и 82,22% пациентов. Доля пациентов, у которых на 8-й нед. достигнут лечебный эффект (86%), была больше, чем в историческом плацебо-контроле из предшествующих исследований – 45% ($p < 0,001$). Средняя оценка по LDQ (Leeds Dyspepsia Questionnaire – Лидсовский опросник диспепсии) на 8-й нед. была значительно меньше, чем в начале исследования (2,09 и 9,36 балла; $p < 0,001$); незначительные нежелательные явления отмечены у 3,12% пациентов [25]. В другом российском исследовании у больных, у которых доминировал ЭБС, и пациентов с ПДС в клинической картине присутствовали практически все симптомы диспепсии различной степени выраженности, было отмечено частое сочетание ФД с изжогой,

тошнотой, метеоризмом, нарушениями функции кишечника. Проведенная 3-недельная терапия итопридом у 60 больных с ФД оказалась эффективной у пациентов и с ПДС, и с ЭБС. Переносимость итоприда гидрохлорида была хорошей, выраженных побочных эффектов не наблюдалось [26].

Как было отмечено выше, наряду с симптомами ФД у пациента могут отмечаться и симптомы ГЭРБ. Объединяющим эти два заболевания является ряд общих причинных и патофизиологических факторов, что приводит к формированию синдрома «перекреста» клинической симптоматики, усложняющего верификацию диагноза и выбор терапии [27]. Применение прокинетиков в комплексной терапии ГЭРБ позволяет устранить регургитацию содержимого желудка в пищевод и тем самым снизить частоту рецидивов заболевания [23, 28–31].

Результаты многочисленных международных и российских исследований свидетельствуют об эффективности домперидона и итоприда гидрохлорида в лечении ФД

В ряде сравнительных исследований была отмечена эффективность итоприда гидрохлорида в сравнении с домперидоном при ФД и ГЭРБ [32–35]. В сравнительном слепом рандомизированном исследовании эффективности итоприда гидрохлорида и домперидона у больных с ФД [32] положительный результат был отмечен у 70% больных, получавших домперидон, и у 81% принимавших итоприда гидрохлорид, что дало основание авторам рекомендовать итоприда гидрохлорид в качестве препарата выбора при ФД. В метаанализе [22], посвященном сравнительной эффективности прокинетиков при ФД, было продемонстрировано, что итоприда гидрохлорид статистически достоверно эффективнее плацебо, домперидона и цизаприда по влиянию на общую оценку состояния пациента. Итоприда гидрохлорид также оказался эффективнее домперидона по влиянию на симптомы нарушения моторики (чувство раннего насыщения и дискомфорт после еды) при ФД.

Сравнение итоприда гидрохлорида и домперидона при лечении пациентов с ГЭРБ и пациентов с ФД [33, 34] продемонстрировало, что итоприда гидрохлорид эффективнее домперидона уменьшал симптомы диспепсии: тяжесть после еды, быстрое насыщение, жжение или боль в эпигастриальной области. Лучшие результаты наблюдались в группе больных ГЭРБ, получавших итоприда гидрохлорид. Так, существенное или умеренное улучшение отмечено у 67,4% в группе итоприда против 59,1% в группе домперидона ($p < 0,05$). По окончании курса лечения через 1 мес. эффективность проведенной терапии (исчезновение или значительное снижение интенсивности болей в эпигастрии и диспепсических расстройств) составила для итоприда гидрохлорида 81,3% против 73,9% в группе домперидона ($p < 0,05$) при значительно меньшем числе отмеченных побочных эффектов в первой группе [33].

В сравнительном исследовании эффективности итоприда и домперидона при лечении больных с ГЭРБ в сочетании с сахарным диабетом (СД) 1-го и 2-го типа в подгруппах больных ГЭРБ + СД-1 и ГЭРБ + СД-2, получавших итоприд, достоверно в более ранние сроки происходило купирование таких жалоб, как изжога, регургитация, одинофагия, по сравнению с подгруппами, лечившимися домперидоном. Через 4 нед. терапии в группах пациентов с ГЭРБ + СД-1 и ГЭРБ + СД-2, получавших итоприд, более значительно уменьшилось число гастроэзофагеальных рефлюксов, количество пациентов с эрозивным эзофагитом В-степени и нормализовалась моторика желудка, по сравнению с подгруппами, получавшими домперидон [35].

Итоприда гидрохлорид обладает двойным механизмом прокинетиического действия: усиливает моторику ЖКТ за счет антагонизма с D2-дофаминовыми рецепторами и ингибирования ацетилхолинэстеразы

Применение итоприда гидрохлорида в течение 2 нед. у пациентов с постгастрорезекционными расстройствами [36, 37] способствовало достоверному купированию и уменьшению выраженности жалоб в среднем у 45,8% пациентов, в то время как домперидон показал свою эффективность только у 18,8% больных ($p < 0,05$). Фармакоэкономическое исследование [37] показало, что выбор итоприда гидрохлорида способствовал снижению стоимости лечения в 1,3 раза по сравнению с использованием домперидона.

Итоприда гидрохлорид не влияет на уровень сывороточного гастрина, практически не проникает через гематоэнцефалический барьер и поэтому не вызывает побочных эффектов со стороны ЦНС [38]. Препарат не влияет на средний уровень пролактина в крови, не обладает сродством к 5-HT₄ рецепторам, что делает его безопаснее других прокинетиков при наличии у пациента кардиологической патологии [39, 40].

ФД часто сопровождается эмоциональными расстройствами, особенно у женщин в постменопаузе. Прием итоприда гидрохлорида у женщин в возрасте 53–61 года с ПДС не только сопровождался уменьшением диспепсических симптомов, но и значительным снижением уровня тревожности ($p < 0,001$) и депрессии ($p < 0,01$), сравнимым с действием атипичного нейролептика сульпирида. При этом авторы особо отметили, что прием итоприда в течение нескольких месяцев лечения не оказывал существенного влияния на массу тела пациенток [41].

Результаты применения итоприда гидрохлорида более чем у 10 млн больных не выявили ни одного случая удлинения интервала Q-T [40, 42, 43]. Основными побочными эффектами при приеме итоприда гидрохлорида [19] явились диарея (0,7% случаев), боли в животе (0,3%), головная боль (0,3%).

Метаболизируется итоприда гидрохлорид флавинозависимой монооксигеназой, а не энзимной системой,

связанной с цитохромом P-450 (CYP450), т. е. итоприд не влияет ни на одну из CYP-опосредствованных реакций в микросомах печени. Отсутствие ингибирования цитохрома CYP450 определяет и минимальное гепатотоксическое действие препарата, что позволяет избежать нежелательного лекарственного взаимодействия и использовать его вместе с другими лекарственными препаратами, которые метаболизируются при помощи системы CYP450, без изменения фармакологических свойств последних, в первую очередь ИПП [44, 45]. Итоприда гидрохлорид можно сочетать с антисекреторными препаратами, антацидами, алгинатами, ферментными препаратами, урсодезоксихолевой кислотой.

Таким образом, по критериям безопасности и эффективности [46, 47] итоприда гидрохлорид является приоритетным прокинетиком в лечении ФД и сопутствующей ГЭРБ.

К основным нарушениям моторики желудка и 12-перстной кишки относятся: гастропарез, снижение тонуса сфинктеров, нарушение аккомодации (релаксации) желудка и ритма перистальтики [2, 48]. Гастропарез – ослабление моторики антрального отдела желудка с замедлением эвакуации содержимого отмечается у 50% больных ФД. Идиопатический гастропарез рассматривается как функциональное расстройство желудка, в основе которого лежит нарушение эвакуаторной функции и которое проявляется эпизодами тошноты, возникающими несколько раз в неделю, кратковременными эпизодами рвоты (не реже 1 раза в неделю) или стереотипными приступами рвоты (продолжительностью до 1-й нед.), возникающими не менее 3 раз в год [49].

Указанная симптоматика может наблюдаться и у пациентов с органической патологией ЖКТ (язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки), системными заболеваниями соединительной ткани и метаболическими заболеваниями. Одной из актуальных проблем медицинской практики является диабетический гастропарез, развивающийся на фоне генерализованной диабетической полинейропатии, когда в процесс вовлекается и нервный аппарат стенки желудка [50–55].

Сравнение итоприда гидрохлорида и домперидона при лечении пациентов с ГЭРБ и пациентов с ФД продемонстрировало, что итоприда гидрохлорид эффективнее домперидона уменьшал симптомы диспепсии: тяжесть после еды, быстрое насыщение, жжение или боль в эпигастральной области

В ряде исследований было отмечено, что у пациентов с диабетическим гастропарезом итоприда гидрохлорид эффективно стимулирует сократительную способность желудка, ускоряет его опорожнение, устраняет дискоординацию антрального отдела желудка и 12-перстной кишки [24, 32, 56–61].

Особенностью течения ФГИР на современном этапе является наличие сочетанной патологии у одного пациента. Наиболее часто встречается сочетание ФД и СРК, ФД

и дисфункции сфинктера Одди. В исследовании, изучавшем влияние итоприда гидрохлорида на течение сочетанных функциональных заболеваний ЖКТ, было отмечено, что итоприда гидрохлорид обладает универсальным прокинетическим действием, нормализует моторику ЖКТ (в основном желудка и кишечника). Применение итоприда гидрохлорида в комплексной терапии пациентов с сочетанием различных ФГИР достоверно повышает качество жизни пациентов, улучшает их психическое и физическое состояние, при этом препарат обладает высоким профилем эффективности и безопасности, не вызывает серьезных побочных эффектов [62].

Результаты экспериментальных и клинических исследований позволяют предполагать, что в ближайшей перспективе показания к применению итоприда гидрохлорида будут расширены, и препарат можно будет использовать при лечении пациентов с нарушением двигательной функции кишечника. Возможное влияние прокинетиков на моторику кишечника представлено в *таблице 2*.

На сегодняшний день получены экспериментальные данные о стимулирующем влиянии итоприда на моторику кишечника [63]. Представляется перспективным применение итоприда гидрохлорида у пациентов с хроническим дуоденитом и явлениями дуоденостаза [64, 65].

По результатам исследования *in vitro* и *in vivo*, проведенного на морских свинках, итоприда гидрохлорид, в отличие от других прокинетиков, стимулирует как перистальтику, так и сегментарную активность кишечника путем повышения давления в толстой кишке. Итоприда гидрохлорид стимулирует контрактильную активность ЖКТ от желудка до толстой кишки, что позволяет использовать его для лечения функционального запора [66]. В обзоре исследований новых препаратов для лечения запора итоприда гидрохлорид рассматривается в качестве одного из наиболее перспективных препаратов [67]. В ходе целого ряда исследований отмечено, что итоприда гидрохлорид не только ускоряет опорожнение желудка, но и уменьшает время транзита пищевых масс по тонкой

Таблица 2. Действие прокинетиков на моторику кишечника [72]

Показатель	Метоклопрамид	Домперидон	Итоприд
Увеличение тонкокишечного транзита после еды	?	0	++
Пропульсивная активность толстой кишки	+/-	0	+
Толстокишечный транзит	0	0	+

кишке [20, 32]. Уменьшение клинической симптоматики СРК с запором ($p < 0,01$) отмечено у пациентов с сопутствующей ГЭРБ, в комплексном лечении которой использовался итоприда гидрохлорид [68]. В ряде исследований отмечено снижение выраженности и интенсивности кишечных симптомов при использовании итоприда гидрохлорида при подготовке пациентов к колоноскопии [69, 70]. В алгоритмах лечения хронического запора отмечается целесообразность комбинации итоприда гидрохлорида с пребиотиками и пробиотиками [71].

Еще одним перспективным направлением использования итоприда гидрохлорида благодаря его двойному механизму прокинетического действия может стать коррекция нарушений моторики при лечении пациентов с гипомоторной дисфункцией желчного пузыря и желчевыводящих путей [73]. В клинической практике эффективность антагонистов дофаминовых D_2 -рецепторов (метоклопрамид, домперидон) недостаточна, поскольку дофамин не относится к приоритетным регуляторам функций желчного пузыря и желчевыводящих путей.

Итоприда гидрохлорид рассматривается в качестве препарата первого выбора при коморбидности и лечении перекреста ФД и ГЭРБ у пожилых пациентов [74] и

ИТОПРА®

ТОНКАЯ НАСТРОЙКА МЕХАНИКИ ЖЕЛУДКА

реклама



Рег. номер ЛП-002272

СТИМУЛЯТОР МОТОРИКИ ЖКТ

Произведен по стандартам качества GMP

пациентов с ожирением [75]. При проведении противоопухолевой химиотерапии в онкологической практике отмечены эффективность и безопасность итоприда гидрохлорида в составе комбинированной антиэметической терапии для профилактики острой рвоты и тошноты, а также в виде монотерапии для купирования отсроченной тошноты [76].

Итоприда гидрохлорид, разработанный в лаборатории японской компании Hokuiku Seiyaku Co., Ltd., применяется в гастроэнтерологии с 1995 г. [77]. В РФ итоприда гидрохлорид с 2007 г. был представлен оригинальным препаратом Ганатон® компании Abbot GmbH & Co. KG (Германия).

В 2016 г. фармацевтическое предприятие «Оболонское» (OBL Pharm) представило первый отечественный бренд-дженерик итоприда гидрохлорида – препарат Итопра®, биоэквивалентный оригинальному препарату Ганатон®.

Одним из основных вопросов рациональной фармакотерапии является вопрос выбора между оригинальным препаратом и дженериком. Целью дженериковых лекарственных препаратов является не замена или вытеснение оригинальных препаратов с фармацевтического рынка, а повышение доступности лекарственного обеспечения для всех слоев населения [78, 79]. Комплаентность больных обратно пропорциональна стоимости лечения, т. е. чем доступнее терапия, тем выше приверженность пациента лечению [80]. Стоимость упаковки препарата Итопра® (таблетки 50 мг № 40) более чем в 2 раза ниже по сравнению со стоимостью соответствующей упаковки препарата Ганатон® [81].

Препарат Итопра® выпускается в таблетках 50 мг в упаковках 10, 20, 30, 40, 50 или 100 шт. Основным зарегистрированным показанием к назначению препарата является купирование симптомов ФД (хронического гастрита), в т. ч.: вздутие живота; чувство быстрого насыщения; боли или дискомфорт в верхней половине живота; анорексия; изжога; тошнота; рвота. Из представленного выше обзора видно, что препарат благоприятно влияет на другие гастроэнтерологические симптомы, характерные для СРК, ГЭРБ и других заболеваний, протекающих с нарушениями моторики ЖКТ.

Принимают препарат Итопра® внутрь по 50 мг 3 р/сут. Рекомендуемая суточная доза составляет 150 мг. Средний курс лечения составляет 3–4 нед.

Наличие в арсенале практического врача эффективного и безопасного прокинетики итоприда гидрохлорида (Итопра®) позволяет проводить полноценную патогенетическую терапию ФД, ГЭРБ и других заболеваний органов пищеварения, в основе которых лежат нарушения моторики ЖКТ. Итоприда гидрохлорид (Итопра®) выгодно отличается от других препаратов этой группы по трем основным параметрам: наличию двойного механизма действия, отсутствию лекарственных взаимодействий и серьезных побочных эффектов.

Появление на российском фармацевтическом рынке отечественного бренд-дженерика итоприда – препарата Итопра® повышает доступность эффективной и безопасной коррекции нарушений моторики ЖКТ для пациентов с ФД, ГЭРБ и другой гастроэнтерологической патологией.



ЛИТЕРАТУРА

1. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV – Functional GI disorders: disorders of Gut-Brain interaction. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1262–79.
2. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL et al. Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology*, 2016 May, 150(6): 1380–92.
3. Трухан Д.И., Викторова И.А. Внутренние болезни: Гастроэнтерология. СПб.: СпецЛит, 2013. 367 с.
4. 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.
5. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных гастроэнтерологических синдромов и симптомов. М.: Практическая медицина. 2016. 168 с.
6. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*, 2012, 3: 80–92.
7. Успенский Ю.П., Балукова Е.В. Функциональная диспепсия в свете современных представлений. *Consilium Medicum*, 2012, 8: 72–5.
8. Hiyama T, Yoshihara M, Tanaka S et al. Effectiveness of prokinetic agents against diseases external to the gastrointestinal tract. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2009, 24(4): 537–46.
9. Бугаев А.О., Маев И.В., Самсонов А.А., Кочетов С.А. Место прокинетиков в последних алгоритмах диагностики и лечения функциональной диспепсии. *PMJ*, 2010, 9: 549–53.
10. Miwa H, Ghoshal UC, Gonlachanvit S et al. Asian consensus report on functional dyspepsia. *J. Neurogastroenterol. Motil.*, 2012, 18: 150–68.
11. Holtmann G. Understanding functional dyspepsia and its treatment with itopride. *Medical Tribune*, 2006, 11: 1–15.
12. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Гришечкина И.А. Прокинетики: в фокусе внимания итоприда гидрохлорид. *Российские медицинские вестни*, 2013, 3: 29–40.
13. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Выбор прокинетики с позиций эффективности и лекарственной безопасности. *Справочник поликлинического врача*, 2013, 11: 32–7.
14. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Патогенетическая терапия функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: выбор прокинетики. *Практическая медицина*, 2014, 1: 147–52.
15. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Выбор эффективного и безопасного прокинетики: в фокусе внимания итоприда гидрохлорид. *Acta Medica Eurasica*, 2015, 4: 29–40.
16. PRAC recommends restricting use of domperidone. 07 March 2014 EMA/129231/ 2014. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/03/news_detail_002039.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
17. Лиманкина И.Н. Синдром удлиненного интервала QT и проблемы безопасности психофармакотерапии. *Вестник аритмологии*, 2008, 52: 66–71.
18. Трухан Д.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и функциональная диспепсия: выбор прокинетики с позиций клинической эффективности и лекарственной безопасности. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2014, 5: 77–85.
19. Ganaton Post Marketing Surveillance Study Group. Post Marketing Surveillance Study of Ganaton (Itopride Hydrochloride) in the Management of Functional Dyspepsia. *Gastroenterology Today*, 2004, 8: 1–8.
20. Holtmann G, Talley NJ, Liebrechts T et al. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 8: 832–40.
21. Sun J, Yuan YZ, Holtmann G. Itopride in the treatment of functional dyspepsia in Chinese patients: a prospective, multicentre, post-marketing observational study. *Clin. Drug Investig.*, 2011, 12: 865–75.
22. Huang X, Lv B, Zhang S et al. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis. *World J. Gastroenterol.*, 2012, 18(48): 7371–7.
23. Шептулин А.А. Современные возможности применения домперидона при лечении гастроэнтерологических заболеваний. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2012, 6: 4–8.
24. Tack J. New therapeutic targets for FD: what, how and whom? In: Functional dyspepsia: current evidence and cutting edge outcomes. Abstract book. Montreal, 2005: 22–24.
25. Касьяненко В.И., Денисов Н.Л., Васильев Ю.В. Применение итоприда при симптомах функциональной диспепсии в России: результаты

- проспективного открытого многоцентрового клинического исследования IV фазы. *Терапевтический архив*, 2014, 8: 35-41.
26. Симаненков В.И., Лутаенко Е.А. Патофизиологические механизмы нарушения моторики желудка и возможности их коррекции. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2015, 4: 3-9.
27. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Клиническое значение синдрома «перекреста» функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2013, 5: 17-22.
28. Tytgat GN, Mccoll K, Tack J et al. New algorithm for the treatment of gastro-esophageal reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2008, 27: 249-56.
29. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в практике врача первого контакта. *Российские медицинские вестники*, 2013, 1: 16-25.
30. Маев И.В., Гуленченко Ю.С., Андреев Д.Н. и др. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс: клиническое значение и подходы к терапии. *Consilium Medicum*, 2014, 8: 5-8.
31. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. и др. Терапевтическая роль прокинетики препаратов в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Медицинский совет*, 2014, 4: 66-71.
32. Savant P, Das HS, Desai N et al. Comparativ evaluation of the efficacy and tolerability of itopride hydrochloride and domperidone in patients with non-ulcer dyspepsia. *JAPI*, 2004, 52: 626-8.
33. Мязин Р.Г. Сравнение прокинетиков итотрида и домперидона при лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и пациентов с функциональной диспепсией. *РМЖ*, 2010, 6: 355.
34. Емельянов Д.Н., Стаценко И.Ю., Мязин Р.Г. и др. Эффекты прокинетики Ганатон у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Материалы XV Российской гастроэнтерологической недели, октябрь 2009 г., Москва. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*, 2009, 19(5), Приложение 34: 8.
35. Федорченко Ю.Л. Сравнительная характеристика прокинетиков при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных сахарным диабетом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2013, 5: 42-8.
36. Кучерявый Ю.А., Свиридова А.В., Москалева А.Б., Данилевская Н.Н. Сравнительное исследование клинической эффективности итотрида и домперидона у пациентов с постгастрорезекционными расстройствами. *Consilium Medicum*, 2012, 8: 29-31.
37. Кучерявый Ю.А., Свиридова А.В., Москалева А.Б., Данилевская Н.Н. Фармакоэкономическая эффективность итотрида гидрохлорида и домперидона при постгастрорезекционных расстройствах. *Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии*, 2012, 1: 22-7.
38. Tack J. Prokinetics and fundic relaxants in upper functional GI disorders. *Gurr. Opin. Pharmacol.*, 2008, 8(6): 690-6.
39. Kim YS, Kim TH, Choi CS et al. Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: a pilot study. *World J. Gastroenterol.*, 2005, 11(27): 4210-4.
40. Gupta S, Kapoor V, Kapoor B et al. Effect of Itopride hydrochloride on QT interval in adult healthy volunteers. *J.K. Practitioner*, 2005, 12(4): 207-10.
41. Wachowska-Kelly P, Walecka-Kapica E, Wojtkiewicz P. Efficacy of sulpiride and itopride in the treatment of functional dyspepsia in women with emotional and eating disorders. *Pol Merkuriusz Lekarski*, 2014 Jul, 37(217): 39-42.
42. Shenoy KT, Veenasree, Leena KB. Efficacy and tolerability of itopride hydrochloride in patients with non-ulcer dyspepsia. *J. Indian. Med. Assoc.*, 2003, 101: 387-8.
43. Шептулин А.А. Нарушения двигательной функции желудка и возможности применения нового прокинетики итотрида в их лечении. *Consilium Medicum*, 2007, 7: 8-12.
44. Mushirola T, Douya R, Takahara E et al. The involvement of flavin containing monooxygenase bun not CYP3A4 in metabolism of itopride hydrochloride, a gastroprokinetic agent: comparison with cisapride and mosapride citrate. *Drug Metabol. Dispos.*, 2000, 28: 1231-7.
45. Sahoo BK, Das A, Agarwal S et al. Pharmacokinetics and bioequivalence study of a fixed dose combination of rabeprazole and itopride in healthy Indian volunteers. *Arzneimittelforschung*, 2009, 9: 451-4.
46. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Лекарственная безопасность и рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологической практике. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2013, 5: 9-16.
47. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Лекарственная безопасность в гастроэнтерологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2013, 4: 81-7.
48. Drossman DA. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. *Gastroenterology*, 2006, 130(5): 1377-90.
49. Tack J, Talley NJ, Camilleri M et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*, 2006, 130: 1466-79.
50. Саблин О.А., Ильчишина Т.А., Трофимова И.В. Диабетический гастропарез: возможности прокинетики. *Фарматека*, 2010, 5: 37-43.
51. Alam U, Asghar O, Malik RA. Diabetic gastroparesis: Therapeutic options. *Diabetes Ther*, 2010 Aug, 1(1): 32-43.
52. Stevens JE, Jones KL, Rayner CK, Horowitz M. Pathophysiology and pharmacotherapy of gastroparesis: current and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother*, 2013 Jun, 14(9): 1171-86.
53. Camilleri M, Parkman HP, Shafii MA, Abell TL, Gerson L. American College of Gastroenterology. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol*, 2013 Jan, 108(1): 18-37.
54. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Трухан Л.Ю. Гастроэнтерологические нарушения у пациентов с сахарным диабетом. *Справочник врача общей практики*, 2013, 8: 51-9.
55. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Диабетический гастропарез: в фокусе внимания выбор прокинетики. *Практическая медицина*, 2014, 1: 41-5.
56. Masayuki N et al. Effect of itopride hydrochloride on diabetic gastroparesis. *Kiso to Rinsho*, 1997, 31: 2785-91.
57. Lelyveld N, Linde J, Schipper M. Effect of itopride on gastric emptying in long-standing diabetes mellitus. *J Neurogastroenterol Motil*, 2008, 5(20): 456-63.
58. Venkatesh V, Kulkarni KP. Itopride and pantoprazole outcomes in diabetic gastroparesis trial (IPOD trial). *J Indian Med Assoc*, 2008 Dec, 106(12): 814-5.
59. Трухан Д.И., Голошубина В.В., Трухан Л.Ю. Изменение верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с сахарным диабетом: актуальные вопросы диагностики, лечения и контроля. *Справочник поликлинического врача*, 2014, 11: 40-3.
60. Буденная И.Ю., Глинкина И.В., Зилов А.В. и др. Эффективность итотрида в терапии нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка у больных сахарным диабетом 1 типа с автономной нейропатией. *Сахарный диабет*, 2014, 3: 70-6.
61. Коваль В.Ю., Архип Е.И., Бондаренко В.В. Ганатон в лечении диабетической гастропареза. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2015, 5: 92-б.
62. Zvyagintseva TD, Charnobay AL. Functional gastrointestinal diseases and their combinations in view of the modern concepts: from pathogenesis to treatment. *Современная гастроэнтерология*, 2015, 3: 61-72.
63. Tsubouchi T, Saito T, Mizutani F et al. Stimulatory action of itopride hydrochloride on colonic motor activity in vitro and in vivo. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2003, 2: 787-93.
64. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Клиника, диагностика и лечение хронического дуоденита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2012, 11: 104-14.
65. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Викторова И.А. Клиника, диагностика и лечение основных заболеваний пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Новозунец: ООО «Полиграфист». 2013. 108 с.
66. Lim HC, Kim YG, Lim JH et al. Effect of itopride hydrochloride on the ileal and colonic motility in guinea pig in vitro. *Yonsei Med J*, 2008 Jun 30, 49(3): 472-478.
67. Mozaffari S, Didari T, Nikfar S, Abdollahi M. Phase II drugs under clinical investigation for the treatment of chronic constipation. *Expert Opin Investig Drugs*, 2014 Nov, 23(11): 1485-97.
68. Крапивная О.В., Алексеев С.А. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с синдромом раздраженного кишечника с запором, оценка эффективности терапии итотридом гидрохлоридом. *Дальневосточный медицинский журнал*, 2012, 4: 22-5.
69. Kim HJ, Kim TO, Shin BC et al. Efficacy of prokinetics with a split-dose of polyethylene glycol in bowel preparation for morning colonoscopy: a randomized controlled trial. *Digestion*, 2012, 3: 194-200.
70. Mishima Y, Amano Y, Okita K et al. Efficacy of prokinetic agents in improving bowel preparation for colonoscopy. *Digestion*, 2008, 3-4: 166-72.
71. Самсонов А.А. Современные алгоритмы диагностики и лечения хронического запора. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*, 2012, 1: 68-74.
72. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит, 2013. 144 с.
73. Лоранская И.Д., Вишневская В.В., Панина Н.А. Эффективность препарата Ганатон в терапии дисфункций желчного пузыря по гипомоторному типу. *Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии*, 2009, 3: 26-30.
74. Звенигородская Л.А., Чурикова А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пожилых больных. *Фарматека*, 2012, 10: 23-5.
75. Звенигородская Л.А., Бондаренко Е.Ю., Чурикова А.А. Особенности терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с абдоминальным ожирением. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*, 2012, 1: 11-14.
76. Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Кононенко И.Б. и др. Профилактика тошноты и рвоты в онкологии. *Клиническая онкогематология*, 2016, 1: 75-83.
77. Gupta S, Kapoor V, Kapoor B. Itopride: A Novel Prokinetic Agent. *J. K. Science*, 2004, 6(2): 106-8.
78. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологии. *Справочник поликлинического врача*, 2012, 10: 18-24.
79. Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. *Consilium Medicum*, 2013, 11: 45-9.
80. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. *Справочник поликлинического врача*, 2015, 1: 26-31.
81. Итоприд. URL: http://www.piluli.ru/search_result.html?searchback=%E8%F2%E8%EF%F0%E8%E4&search=%E8%F2%E8%EF%F0%E8%E4 (дата посещения 07.02.2017).

В.В. ЦУКАНОВ, д.м.н., профессор, **Э.В. КАСПАРОВ**, д.м.н., профессор, **А.В. ВАСЮТИН**, к.м.н., **Ю.Л. ТОНКИХ**, к.м.н., **О.В. ПЕРЕТЯТКО**
Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук,
обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАБЕПРАЗОЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Выполнен анализ современных данных об эффективности рабепразола в лечении кислотозависимых заболеваний. Европейский консенсус Маастрихт-5 рекомендует предпочтительное применение рабепразола в схемах эрадикации *Helicobacter pylori*. Клинические исследования подтвердили высокую эффективность рабепразола для лечения ГЭРБ и профилактики НПВП-гастропатий. Современным и эффективным дженериком рабепразола является препарат Рабиет®.

Ключевые слова: кислотозависимые заболевания, рабепразол, *Helicobacter pylori*, ГЭРБ.

V.V. TSUKANOV, MD, Prof., E.V. KASPAROV, MD, Prof., A.V. VASYUTIN, PhD in medicine, Y.L. TONKIKH, PhD in medicine, O.V. PERETYATKO
Federal Research Center of Krasnoyarsk Scientific Center», Siberian branch of the Russian Academy of Sciences, separated sub-division «Scientific-research Institute of medical problems of the North», Krasnoyarsk

EFFECTIVENESS OF RABEPRAZOLE FOR THE TREATMENT OF ACID-RELATED DISEASES

The analysis of modern data about the effectiveness of rabeprazole in the treatment of acid-related diseases is performed. The European Consensus Maastricht 5 recommends a preferred use of rabeprazole in the schemes of eradication of *Helicobacter pylori*. Clinical studies confirmed the high efficiency of rabeprazole for the treatment of GERD, and prevention of NSAID-induced gastropathy. Modern and effective generic of rabeprazole is Rabiet.

Keywords: acid-related diseases, rabeprazole, *Helicobacter pylori*, GERD.

Наиболее актуальные аспекты применения ингибиторов протонной помпы (ИПП) для ведения пациентов с кислотозависимыми заболеваниями включают:

1. Эрадикацию *Helicobacter pylori*.
2. Терапию пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ).
3. Профилактику гастродуоденальных кровотечений у пациентов, систематически получающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и антитромбоцитарные средства.

РАБЕПРАЗОЛ И ЭРАДИКАЦИЯ *HELICOBACTER PYLORI*

Эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* зависит от многих факторов, среди которых имеет важное значение выбор ИПП [1]. В настоящее время доказано, что эффективность ингибиторов протонной помпы зависит от полиморфизма цитохрома CYP2C19. Большинство ингибиторов протонной помпы, включая омепразол, лансопразол и пантопразол, интенсивно метаболизируются в системе цитохрома CYP2C19 [2]. Однако эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* с применением рабепразола достоверно выше, что доказано результатами различных метаанализов, в том числе современного метаанализа по 35 исследованиям (5 998 человек) и мультицентрового исследования в Японии, в ходе которого тройную семидневную терапию, включающую рабепразол, применяли для эрадикации *Helicobacter pylori* у 3 162 человек и эффективность лечения составила 80,7% [3–6]. В опубликованном в 2017 г. европейском консенсусе Маастрихт-5 официально рекомендуется применять преимущественно рабепразол и эзомепразол в схемах эрадикации первой и второй линии [7]. Таким образом, рабепразол можно

считать надежным и эффективным ингибитором протонной помпы, действие которого не зависит от полиморфизма в системе CYP2C19.

Для практических врачей целесообразно повторить основные постулаты европейского консенсуса Маастрихт-5. В регионах с низкой резистентностью *Helicobacter pylori* к кларитромицину в качестве терапии первой линии может применяться тройная терапия (ИПП + кларитромицин + амоксицилин) в течение 14 дней. В регионах с резистентностью *Helicobacter pylori* к кларитромицину выше 15% в качестве схемы первой линии для эрадикации рекомендуется квадротерапия с висмутом или конкомитантная терапия (ИПП + амоксицилин + кларитромицин + метронидазол). После неудачи терапии первой линии в качестве схемы второй линии целесообразны квадротерапия с висмутом (Новобисмол) или тройная терапия с фторхинолоном (ИПП + амоксицилин + левофлоксацин) или конкомитантная схема [7].

РАБЕПРАЗОЛ И ЛЕЧЕНИЕ ГЭРБ

В настоящее время ГЭРБ является самой частой патологией органов пищеварения [8, 9]. Наиболее эффективными препаратами для лечения патологии пищевода являются ИПП [10]. Вместе с тем в последние десятилетия возникла проблема резистентной к ИПП ГЭРБ. В настоящее время принято считать, что рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) является форма заболевания с персистированием типичных симптомов (изжога и/или регургитация), которые не отвечают на стабильный прием ингибитора протонной помпы 2 раза в сутки в течение не менее 12 недель [11]. К рефлюкс-ассоциированным причинам резистентной ГЭРБ относят персистирующий рефлюкс кислоты, вызванный неправильным назначением

терапии или плохим комплаенсом, быстрый метаболизм ИПП у пациента, анатомические дефекты (грыжа пищеводного отверстия диафрагмы), персистирующий рефлюкс некишечного содержимого из желудка или двенадцатиперстной кишки, гиперчувствительность пищевода к физиологическому количеству кислого, слабокислого или газового рефлюксата [12]. Выбор наиболее эффективного ИПП является принципиально важным моментом в алгоритме лечения рефрактерной ГЭРБ (рис.).

Многочисленные клинические исследования продемонстрировали высокую эффективность рабепразола для терапии ГЭРБ. Систематический анализ эффективности ИПП у пациентов с ГЭРБ показал максимальное влияние рабепразола на средние 24-часовые показатели pH в желудке в сравнении с пантопразолом, лансопразолом, омепразолом и эзомепразолом [13]. Клиническое исследование у 288 пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью установило, что рабепразол в дозе 10 мг/сут был более эффективен для купирования изжоги в сравнении с плацебо. Результаты лечения не зависели от наличия ожирения и полиморфизма в системе цитохрома [14]. Группа исследователей из США показала, что уже через 4 недели применения рабепразола у 87,5% пациентов исчезает дневная изжога, у 90,7% лиц – ночная изжога [15]. В 5-летнем проспективном плацебо-контролируемом исследовании в США у 497 человек частота рецидивов эзофагита была достоверно снижена в конце терапии рабепразолом в дозе 10 мг и 20 мг, в сравнении с группой плацебо и составляла на дозе 20 мг – 4%, на дозе 10 мг – 23% ($p = 0,005$), на плацебо – 63% ($p < 0,001$). Рабепразол хорошо переносился. Частота неблагоприятных явлений после 5 лет применения существенно не отличались в группах рабепразола и плацебо [16]. Отечественные авторы согласны с точкой зрения, что рабепразол является средством выбора у пациентов с рефрактерной ГЭРБ, позволяя достигать хороших результатов у больных с ночными симптомами, у лиц с ожирением и полиморфизмом в системе цитохрома [17].

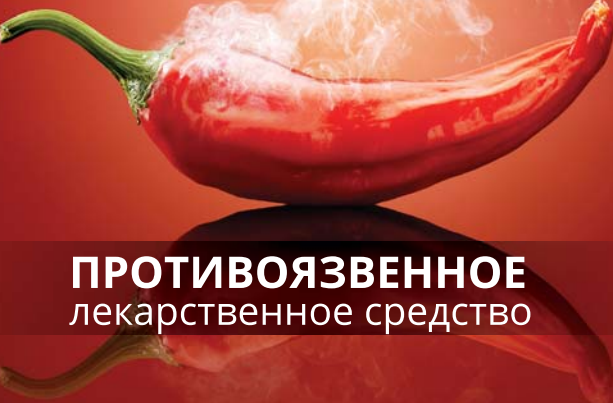
РАБЕПРАЗОЛ И ПРОФИЛАКТИКА НПВП-ГАСТРОПАТИЙ

Возникновение гастродуоденальных кровотечений является частым осложнением систематического применения НПВП или антиагрегантных средств для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Важным принципом профилактики этих осложнений является назначение ИПП [18]. В контексте этого положения большое значение имеет метаболизм в организме различных ИПП. Современные работы показали, что рабепразол метаболизируется энзиматическим путем, практически не вступает в лекарственное взаимодействие, тогда как омепразол метаболизируется преимущественно в системе CYP2C19, в связи с чем его влияние на метаболизм клопидогрела является весьма значительным [19]. В клиническом исследовании у 218 пациентов рабепразол в дозе 20 мг/сут показал высокую эффективность для профилактики гастродуоденальных осложнений у пациентов, получавших аспирин или клопидогрел [20]. В этой связи назначение рабепразола является предпочтительным у пациен-



РАБИЕТ®

РАБЕПРАЗОЛ
ингибитор протонной помпы



**ПРОТИВОЯЗВЕННОЕ
лекарственное средство**

10 мг капс. №14, 20 мг капс. №14, 20 мг капс. №28



- ИПП с наименьшим риском лекарственных взаимодействий¹
- Биодоступность не зависит от приема пищи, времени суток, приема антацидных препаратов²
- Входит в стандарты лечения³

1. Robinson M., Horn J. Drugs. 2003; 63 (24): 2739-54.
 2. Инструкция по медицинскому применению препарата
 3. Стандарт первичной медико-санитарной помощи детям при язве желудка и двенадцатиперстной кишки (обострение и ремиссия), стандарт первичной медико-санитарной помощи детям и взрослым при язве желудка и двенадцатиперстной кишки, стандарт специализированной медицинской помощи детям при гастрите и дуодените

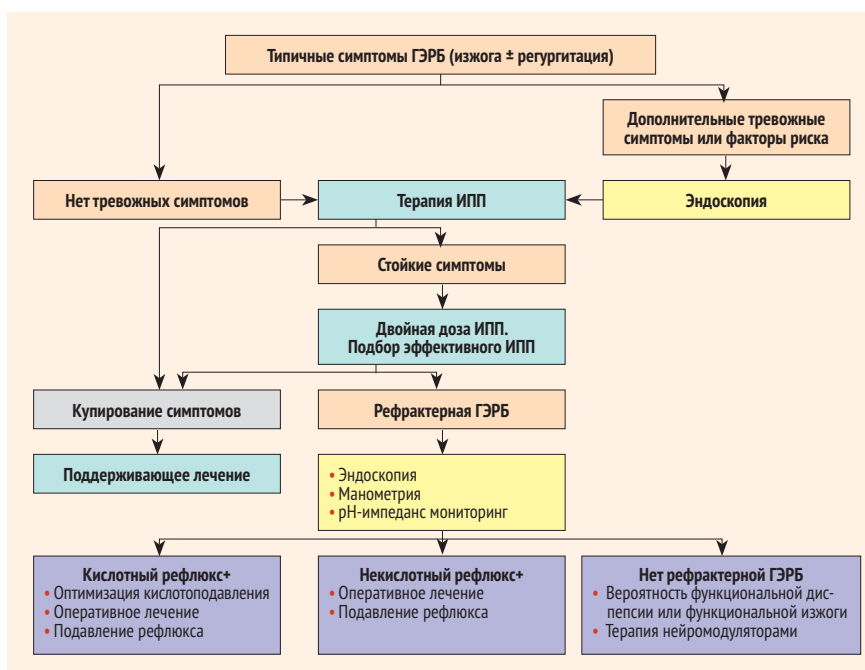
Рег. удостоверение ЛС-008784/10 от 06.04.2015
 Информация для специалистов здравоохранения



тов, принимающих НПВП, аспирин или клопидогрел [21].

Одним из эффективных дженериков рабепразола является препарат Рабиет®. Официальными показаниями для назначения препарата являются язвенная болезнь желудка в фазе обострения и язва анастомоза; язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; эрозивная и язвенная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь или рефлюкс-эзофагит; поддерживающая терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни; неэрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; синдром Золлингера – Эллисона и другие состояния, характеризующиеся патологической гиперсекрецией; антибактериальная терапия для эрадикации *Helicobacter pylori*.

Рисунок. Алгоритм лечения пациентов с рефрактерной ГЭРБ [11]



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рабепразол является ИПП второго поколения, имеющим преимущественно энзиматический путь метаболизма, что позволяет ему достигать высокой эффективности у больных с полиморфизмом в системе CYP2C19. Следствием этого являются хорошие результаты в эрадикации *Helicobacter*

pylori [7]. Клинические исследования подтвердили высокую эффективность рабепразола для лечения ГЭРБ и профилактики НПВП-гастропатий [22]. На российском рынке современным и эффективным дженериком рабепразола является препарат Рабиет®. Он производится по стандартам GMP и имеет доступную цену для потребителя.

ЛИТЕРАТУРА

- Агеева Е.С., Штыгашева О.В., Рязанцева Н.В., Цуканов В.В. Молекулярно-генетические факторы, влияющие на исход инфицирования *Helicobacter pylori* у жителей Республики Хакасия. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2010, 20(4): 16-21.
- Meyer UA. Metabolic interactions of the proton-pump inhibitors lansoprazole, omeprazole and pantoprazole with other drugs. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1996, 8(Suppl 1): S21-S25.
- Zhao F, Wang J, Yang Y, Wang X, Shi R, Xu Z et al. Effect of CYP2C19 genetic polymorphisms on the efficacy of proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Helicobacter*, 2008, 13(6): 532-541.
- Kuo CH, Lu CY, Shih HY, Liu CJ, Wu MC, Hu HM et al. CYP2C19 polymorphism influences *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(43): 16029-16036.
- McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, Calvet X, Gisbert JP. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 36(5): 414-425.
- Fujioka T, Aoyama N, Sakai K, Miwa Y, Kudo M, Kawashima J et al. A large-scale nationwide multicenter prospective observational study of triple therapy using rabeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for *Helicobacter pylori* eradication in Japan. *J Gastroenterol*, 2012, 47(3): 276-283.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*, 2017, 66(1): 6-30.
- Буторин Н.Н., Бичурина Т.Б., Цуканов В.В., Каспаров Э.В., Куклин Д.В., Тимошенко В.О. и др. Распространенность и клинические аспекты пищевода Барретта у населения Восточной Сибири. *Терапевт. архив*, 2013, 85(1): 62-65.
- Цуканов В.В., Онучина Е.В., Васютин А.В., Буторин Н.Н., Амелчугова О.С. Клинические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц пожилого возраста: результаты 5-летнего проспективного исследования. *Терапевт. архив*, 2014, 86(2): 23-26.
- Цуканов В.В., Каспаров Э.В., Онучина Е.В., Васютин А.В., Буторин Н.Н., Амелчугова О.С., Тонких Ю.Л. Частота и клинические аспекты внепищеводных синдромов у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью пожилого возраста. *Терапевт. архив*, 2016, 88(2): 28-32.
- Scarpellini E, Ang D, Pauwels A, De Santis A, Vanuytsel T, Tack J. Management of refractory typical GERD symptoms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13(5): 281-294.
- Fass R, Gasiorowska A. Refractory GERD: what is it? *Curr Gastroenterol Rep*, 2008, 10(3): 252-257.
- Kirchheiner J, Glatt S, Fuhr U, Klotz U, Meineke I, Seufferlein T, Brockmöller J. Relative potency of proton-pump inhibitors—comparison of effects on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009, 65(1): 19-31.
- Kinoshta Y, Ashida K, Hongo M et al. Randomised clinical trial: a multicentre, double-blind, placebo-controlled study on the efficacy and safety of rabeprazole 5 mg or 10 mg once daily in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33(2): 213-224.
- Cutler A, Robinson M, Murthy A, Delemos B. Rabeprazole 20 mg for erosive esophagitis-associated symptoms in a large, community-based study: additional results. *Dig Dis Sci*, 2010, 55(2): 338-345.
- Caos A, Breiter J, Perdomo C, Barth J. Long-term prevention of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease relapse with rabeprazole 10 or 20 mg vs. placebo: results of a 5-year study in the United States. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 22(3): 193-202.
- Евсютина Ю.В., Трухманов А.С. Недостаточный ответ на терапию ингибиторами протонного насоса: причины и тактика ведения пациентов. *Терапевт. архив*, 2015, 87(2): 85-89.
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Ивашкин В.Т., Чичасова Н.В., Алексеева Л.И. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология*, 2015, (1): 4-23.
- Wedemeyer RS, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf*, 2014, 37(4): 201-211.
- Chan FK, Ching JY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Kung NN et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med*, 2005, 352(3): 238-244.
- Wang ZY, Chen M, Zhu LL, Yu LS, Zeng S, Xiang MX, Zhou Q. Pharmacokinetic drug interactions with clopidogrel: updated review and risk management in combination therapy. *Ther Clin Risk Manag*, 2015, 11: 449-467.
- Marelli S, Pace F. Rabeprazole for the treatment of acid-related disorders. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2012, 6(4): 423-435.



120 лет со дня рождения В.Х. Василенко

XII Национальный конгресс терапевтов

22–24 ноября 2017 года

Москва  КРОКУС ЭКСПО

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

Зарегистрироваться на сайте www.congress.rnmot.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: +7 (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

18+ Реклама

Конгресс-оператор:

KST
interforum

ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: +7 (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

ПАРААРТИКУЛЯРНЫЕ ТКАНИ:

ВАРИАНТЫ ПОРАЖЕНИЯ И ИХ ЛЕЧЕНИЕ

В статье описаны наиболее часто встречаемые заболевания параартикулярных тканей верхних и нижних конечностей, спины: энтезиты, теносиновиты, лигаментиты, фасцииты, бурситы. Описаны вопросы их этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, дифференциальной диагностики. Представлена патогенетическая терапия данных заболеваний.

Ключевые слова: периаартрит, энтезит, теносиновит, лигаментит, фасциит, бурсит, амелотекс.

N.A. KHITROV

Central Clinic Hospital and polyclinic. Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

Periarticular tissues: OF OPTIONS disorder AND THEIR TREATMENT

This article describes the most frequent diseases of periarticular tissues of the upper and lower extremities, back: enthesitis, tenosynovitis, ligamentitis, fasciitis, bursitis. Described problems of their etiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, differential diagnosis. Presented pathogenetic therapy of these diseases.

Keywords: periarthritis, enthesitis, tenosynovitis, ligamentitis, fasciitis, bursitis, amelotex.

Ревматизм – это любая боль в мие от сустава!

Philip Hench, лауреат Нобелевской премии 1950 г.

Большую долю заболеваний локомоторного аппарата составляют периаартриты – поражения параартикулярных тканей (ППАТ) суставов. ППАТ являются одной из самых частых жалоб, связанных с опорно-двигательным аппаратом, у взрослого населения. Обращения по поводу ППАТ могут составлять до 59% первичных визитов к ревматологу [1].

Параартикулярные ткани представляют собой совокупность околосуставных структур и отдаленных от суставов тканей. Околосуставные ткани включают: сухожилия мышц и их влагалища, сумки, связки, фасции, апоневрозы. Отдаленные от суставов структуры составляют: мышцы, нервно-сосудистые образования, подкожно-жировая клетчатка.

Распознаванию поражений околосуставных тканей успешно способствуют особенности топической диагностики данных структур:

- 1) поверхностное, часто подкожное, расположение структур,
- 2) близость анатомических костных ориентиров,
- 3) визуализация поражения: припухлость, гиперемия и т. д.,
- 4) легкость пальпации,
- 5) возможность построения рисунка боли, включающего триггерные точки, зоны распространения боли и т. п.,
- 6) оценка объемов нарушения движений (контрактуры: механические, болевые, спастические и т. п.),
- 7) оценка боли в покое и при движении,
- 8) оценка активных и пассивных движений,
- 9) использование провокационных проб (Тинеля, Фалена и др.).

Диагностика ППАТ основывается на наличии локальных изменений: болезненности, уплотнения, отека, гипер-

термии, гиперемии. При опросе часто выявляется связь возникновения боли с травмой или повторяющимся нагрузочным движением. Обычно боль провоцируется движениями в данном суставе и стихает в покое. Пассивные движения в суставе больного, выполняемые врачом, менее болезненны, чем активные движения, которые совершает сам пациент [2].

В последние годы среди различных вариантов ППАТ все большее место занимают энтезопатии – патология энтезисов. Термином «энтезис» (ЭТ) обозначают место прикрепления сухожилий, связок, апоневрозов или суставных капсул к кости. Термин «энтезопатия» используется в медицинской литературе с 1960-х гг., первоначально для характеристики первично дегенеративных изолированных изменений, возникающих в ЭТ вследствие перегрузки.

Именно область энтезиса становится «слабым звеном» в аппарате околосуставных тканей, где при чрезмерной нагрузке возникают микро- и макроскопические повреждения, приводящие в последующем к локальному воспалению [3, 4].

Клиника энтезопатии характеризуется спонтанной болью, болью при определенных движениях, болезненностью при пальпации, возможной припухлостью в области поражения.

ППАТ характеризуются локальной слабой или сильной болью, порой с иррадиацией по ходу вовлеченных сухожильно-связочных, мышечных и нервных структур. Нейропатическая боль более разнообразна, она эмоционально окрашена (жгучая, колющая, холодающая, беганье мурашек и т. п.) и отличается распространением по ходу иннервируемых областей вовлеченных нервных путей. Дифференциальная диагностика и клинические признаки при различных поражениях опорно-двигательного аппарата представлены в *таблице*.

В отличие от поражения самих суставов для ППАТ характерно:

- 1) несоответствие между активными и пассивными движениями (обычно ограничены активные движения при нормальном объеме пассивных),
- 2) усиление боли при строго определенных движениях,
- 3) отсутствие припухлости сустава или локальная припухлость в проекции пораженного сухожилия,
- 4) отсутствие лабораторных и рентгенологических изменений, несмотря на стойкий болевой синдром и нарушение функции [2].

В распознавании ППАТ помогают рентгенологические, ультразвуковые исследования (УЗИ), магнитно-резонансная томография (МРТ). При рентгенологическом исследовании энтезопатии характеризуются кальцификацией, костным ремоделированием, эрозиями костей в местах прикрепления сухожилий и связок. При УЗИ и МРТ хорошо дифференцируются поражения, повреждения мягких околосуставных структур, наличие включений в них, наличие жидкости, что представлено на *рисунках 1, 2, 4*.

Причины ППАТ можно разделить на первичные и вторичные.

К первичным причинам развития ППАТ относятся острая травма, хроническая травматизация, хроническая механическая перегрузка, часто повторяющиеся стереотипные движения в суставе. Вторично ППАТ возникают на фоне различных заболеваний, таких как патологии опорно-двигательного аппарата (ортопедические аномалии развития, артрозы, артриты, спондилоартриты, синдром дисплазии соединительной ткани, гипермобильности суставов), эндокринно-обменные нарушения (сахарный диабет, нарушения жирового, кальциевого обмена, гипотиреоз, гиповитаминоз), нейротрофические нарушения, сосудистые расстройства, гипериммунные реакции и т. п., а также при беременности [5].

ПЛЕЧО

ППАТ описано в 1872 г. S. Duplay. Меткое во времена Duplay наименование «периартрит» в дальнейшем стало тормозом в изучении болевого синдрома в области плечевого сустава. «Врач, вынося диагноз «плечелопаточный периартрит», освобождает себя от поисков клинических симптомов, позволяющих углубить и детализировать те

или иные проявления заболевания в этой области. Под этим названием начали скрывать незнание причин боли, и диагноз «периартрит плечевого сустава» стал, по образному выражению J.N. Pender (1959), «waste-basket» – корзиной для ненужных бумаг для многих врачей», – писал Р.А. Зулкарнеев в 1979 г. [6].

Разнообразие форм ППАТ плеча связано с особенностями развитого параартикулярного аппарата плечевого сустава, осуществляющего самые разные движения в нем: сгибание, разгибание, отведение, приведение, вращение и круговое движение. Из-за сложного параартикулярного аппарата и частоты ППАТ плечевой сустав называется «периартритическим органом» [7].

Большую часть ППАТ составляют тенomioзиты мышц, составляющих так называемую манжету ротаторов плеча. Ротационная манжета формируется из четырех мышц: надостной, подостной, малой круглой и подлопаточной. Чаще всего поражаются энтезисы – дистальные отделы надостной и подлопаточной мышц в местах их прикрепления, соответственно, к большому и малому бугоркам плечевой кости.

Энтезопатии – повреждения с реактивным воспалительным компонентом энтезисов надостной и подлопаточной мышц являются часто встречаемыми формами ППАТ. Они имеют четкую клиническую картину, включающую в себя затруднения движений, за которые отвечает данная мышца, и болезненность, усиливающуюся при пальпации энтезиса. При **энтезопатии надостной мышцы** больному трудно отводить и поднимать руку вверх во фронтальной плоскости. При пальпации плеча отмечается боль в верхнелатеральной части большого бугорка плечевой кости. При **энтезопатии подлопаточной мышцы** пациенту трудно завести руку за спину, при этом отмечаются боль и локальная болезненность при пальпации в области малого бугорка плечевой кости [8].

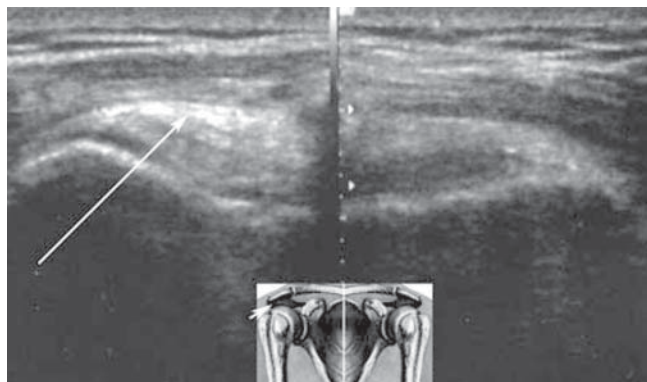
Кальцифицирующий тендинит – циклично протекающее заболевание сухожилий мышц, в основе которого лежит формирование депозитов кальция. Выделяют несколько фаз заболевания, каждая из которых может продолжаться несколько месяцев: начальная (прекальцификации), кальцификации и восстановления. Характерными проявлениями болезни являются боль и ограничение дви-

Таблица. Характер поражения опорно-двигательного аппарата

Признак	Остеоартроз	Артрит	ППАТ	Нейропатии
Характер боли	Механическая (усиливается при движениях)	Воспалительная (постоянная, при движении может ослабнуть)	При определенных движениях	Не связана или мало связана с движениями в суставе
Локализация боли	Разлитая по всей проекции сустава	Разлитая по всей проекции сустава	Локальные точки максимальной боли	По ходу нерва или в местах иннервации
Активные и пассивные движения	Уменьшение объема движений (как активных, так и пассивных)	Уменьшение объема движений (как активных, так и пассивных)	Уменьшение объема активных движений при сохранении объема пассивных	Движения обычно сохранены
Деформация	Преимущественно пролиферативная (утолщение тканей сустава)	Преимущественно экссудативная (выпот в полости сустава)	Асимметрия, связь отечности с конкретной структурой	Вегетативные, сенсорные, двигательные, сосудистые, трофические расстройства

Рисунок 1. Ультразвуковая картина теномиозита правой надостной мышцы

Указана длинной стрелкой неравномерно гиперэхогенная утолщенная правая надостная мышца в сравнении с нормальной левой (контралатеральной) надостной мышцей. Анатомическое местонахождение правой надостной мышцы обозначено короткой стрелкой на схематическом изображении плеча. Наблюдение автора



жений, достигающие максимума в фазе кальцификации [3, 9]. Конгломераты кальция хорошо видны как при рентгенологическом, так и УЗИ и МРТ-исследовании (рис. 1).

Реже клинику ППАТ определяют бурситы, хорошо визуализируемые при УЗИ и МРТ [10] (рис. 2).

БУРСИТ ПЛЕЧА

При бурсите больные жалуются на боли при абдукции и сгибании в плече, просыпаются от боли, когда лежат на больной стороне. Одевание, причесывание, умывание затруднительны и болезненны. При осмотре часто видна припухлость переднего отдела плечевого сустава. Боль может иррадиировать вниз по руке. Иногда больные могут вспомнить о перенапряжении, предшествующем появлению симптоматики, но чаще никакой явной причины выявить не удастся. Объем движений в плечевом суставе может быть резко ограничен из-за боли. Пальпация переднебоковой поверхности сустава выявляет либо незначительную болезненность, либо резкую боль.

Импиджмент-синдром (impingement shoulder syndrome) – дословно синдром «столкновения» или «соударения». Механизм патологических изменений и появления боли связан с ущемлением мягкотканых структур (капсулы сустава, связок, сухожилий, параартикулярных мягких тканей) между костными структурами. Импиджмент-синдром возникает как при патологическом сужении костно-связочного пространства (при артрозе, вывихах или переломах костей со смещением и наличием костных отломков), так и при увеличении объема самих мягкотканых структур (при дегенеративных изменениях, гематомах, частичных разрывах, воспалительных изменениях сухожилий, связок, мышц и т. д.).

Импиджмент-синдром наглядно демонстрируется пробой Дауборна – тестом «болезненной дуги». Если при подъеме с отведением руки во фронтальной плоскости боль возникает при подъеме руки на 60–120°, то, скорее всего, больной страдает бурситом. Возникновение боли

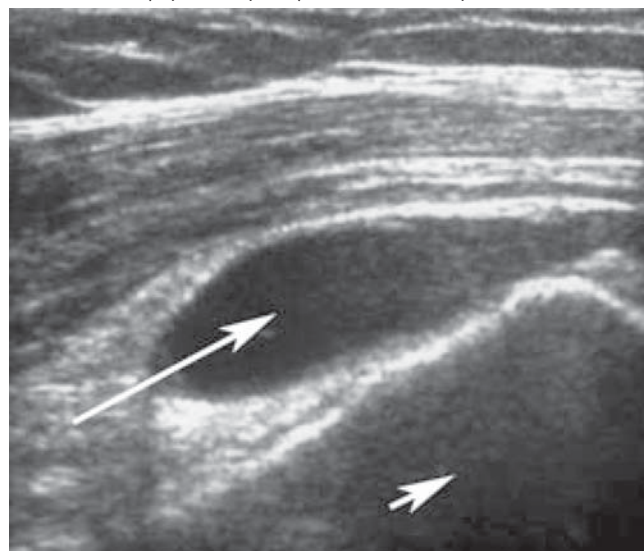
при отведении руки до 160–180° предполагает патологию (чаще всего остеоартроз) акромиально-ключичного сустава, когда сустав сдавливается поднятой вверх плечевой костью. Если боль возникает на протяжении всего отведения руки от 0° до 180° (особенно если врач оказывает сопротивление больному в выполнении им этого движения), то можно думать о патологии надостной мышцы [11–13].

Сложен в диагностическом плане, а также в лечении и прогнозе **капсулит**. Он характеризуется изолированным поражением наружной – фиброзной части суставной капсулы, сопровождается ее избыточным утолщением, натяжением, стягиванием (ретракцией), слипанием стенок (адгезией) и уменьшением объема полости сустава. Синовиальная оболочка при этом не изменена, воспалительный компонент не выражен. Уменьшение внутрисуставного пространства, потеря растяжимости капсулы и за счет этого сглаживание ее физиологических заворотов устанавливаются при МРТ, контрастной артрографии и артроскопии плечевого сустава. Заболевание, как правило, одностороннее, возникает чаще у женщин среднего возраста после перенесенных травм, переломов, альгодистрофий, инфарктов миокарда. Боль сопровождается ограничением как активных, так и пассивных движений в суставе во всех направлениях. Данное состояние укладывается в понятие «замороженное плечо» [14, 15]. Выделяют три фазы течения капсулита: воспалительно-болевою, фиброзно-гипокинетическую (стадия «окопеченная») и фазу разрешения (стадия «оттаивания») [16].

Прогноз заболевания достаточно серьезный – с развитием контрактуры, обездвиженности сустава. Лечение капсулита комплексное: с включением ЛФК, использованием физических факторов, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и глюкокортикоидов (ГК) как локально, так и системно. Возможны оперативные пособия.

Рисунок 2. Ультразвуковая картина бурсита плеча

Указано скопление анэхогенной гомогенной жидкости в сумке с ровными четкими контурами (длинная стрелка) в области большого бугорка головки плечевой кости (короткая стрелка). Наблюдение автора



Длительность ППАТ плеча, зависящая от клинических вариантов, может составлять от нескольких недель до многих лет, заболевание может быть хроническим, иметь перманентное или рецидивирующее течение. ППАТ могут начинаться медленно и постепенно прогрессировать в течение нескольких лет. С другой стороны, данные заболевания могут быть быстро прогрессирующими, с ранними нарушениями функции сустава, дистрофией сухожильно-связочного аппарата и гипотрофией мышц. Длительное течение процесса является причиной и следствием частого двустороннего поражения плечевых суставов. Одной из причин поражения второго сустава является его механическая перегрузка при компенсаторном выполнении функций за оба сустава.

ЛОКТЕВАЯ ОБЛАСТЬ

Среди ППАТ локтевого сустава чаще всего встречаются **эпикондилиты**: наружный – «локоть теннисиста» (Tennis elbow) и внутренний – «локоть игрока в гольф» (Golfers elbow) [17]. Основным симптом эпикондилита – боль в области надмыщелка в покое, чаще при пальпации, усиливающаяся при ротационных движениях в локтевом суставе и движениях в кисти (сгибание и разгибание). Боль усиливается при пальпации, причем эпицентр боли может локализоваться, во-первых, в области надмыщелка плечевой кости – в местах энтезисов мышц предплечья, во-вторых, ниже надмыщелка – в области сухожилий прилегающей группы мышц. В-третьих, возможен эпицентр боли при пальпации в верхней трети предплечья – в местах прохождения самих мышц, что говорит о различной степени вовлечения в патологический процесс энтезисов, сухожилий и мышц у различных больных.

Наружный эпикондилит («локоть теннисиста») встречается чаще внутреннего эпикондилита. Появлению боли предшествует механическая усиленная или необычная нагрузка – работа на садовом участке, занятия спортом после большого перерыва, ремонт и т. д. Пациент точно указывает место наибольшей болезненности, соответствующее наружному надмыщелку плечевой кости – энтезису, где прикрепляются сухожилия разгибателей кисти и пальцев или проекции сухожилий. Эпицентр боли может располагаться несколько ниже надмыщелка. Боль возникает при сопротивлении активному разгибанию в лучезапястном суставе, по наружной поверхности локтя при вращательных движениях (например, при работе с отверткой и т. п.). В точке максимальной болезненности могут отмечаться отек, покраснение и местное повышение температуры.

Внутренний эпикондилит («локоть игрока в гольф») встречается реже наружного эпикондилита и представляет собой энтезопатию мышц-сгибателей кисти и пальцев, прикрепляющихся в области внутреннего надмыщелка плечевой кости. В этом месте определяется пальпаторная болезненность, боль также воспроизводится при сопротивлении активному сгибанию кисти в лучезапястном суставе.

Часто пациент, страдающий эпикондилитом, сам вызывает наиболее болезненные для него движения. При латеральном эпикондилите боли усиливаются при супинации предплечья и разгибании кисти, а при медиальном эпикондилите боли возникают и усиливаются при пронации предплечья и сгибании кисти [18].

Бурсит локтевого отростка встречается изолированно, как правило, вследствие хронической травматизации задненижней поверхности локтя, или в сочетании с артритами, при подагре и ревматоидном артрите. В области локтевого отростка локтевой кости возникает малобезболезненное округлое образование размером до куриного яйца, мягкое при пальпации. Оно становится хорошо заметным при разогнутой в локтевом суставе руке. При изолированном бурсите движения в локтевом суставе заметно не страдают. Пальпаторно отмечаются «наполненность» и флюктуация сумки. Возможны небольшая болезненность, повышение температуры кожи, гиперемия над областью сумки локтевого отростка и ниже по разгибательной поверхности предплечья [19]. Данные симптомы могут развиваться в начале развития бурсита, опережая на несколько дней развитие подкожной припухлости.

КИСТЬ

На тыльной поверхности кисти или в области лучезапястного сустава в проекции сухожильных влагалищ разгибателей нередко располагается **ганглий** (эквивалентом ганглия является **гигрома**) – безболезненный округлый узелок, величиной с горошину или больше. Он представляет собой грыжевидное кистозное образование, связанное с синовиальным влагалищем сухожилия или капсулой сустава и с возможным последующим отделением от них; кистозная полость – с капсулой, чаще однокамерной, иногда многокамерной, неправильных очертаний, с боковыми ответвлениями. В полости ганглия находится синовиальная жидкость – серозное или слизистое, по мере концентрации желатиноподобное содержимое, которое сложно аспирировать.

Возраст больных с ганглием – от молодого до старческого, чаще средний. Заболевание встречается чаще у мужчин. В анамнезе больных нередко отмечается травма. Старинное домашнее средство от ганглия – удар по нему тяжелой книгой, что заставляет вправить кисту во влагалищную полость. В медицине применяется пункция ганглия с удалением содержимого, но чаще при невозможности пункции из-за густого содержимого – хирургическое иссечение ганглия. После удаления ганглий может рецидивировать, причем иногда возникают и новые узлы.

Синдром де Кервена – заболевание, представляющее собой теносиновиты длинного абдуктора (*tendo abductor pollicis longus*) и короткого разгибателя (*tendo extensor pollicis brevis*) 1-го пальца кисти. Синовиальные влагалища данных сухожилий сдавливаются между шиловидным отростком лучевой кости и связкой – ограничителем разгибателей (*retinaculum extensorum*).

Ранее болезнь описывалась как профессиональная болезнь прачек. В настоящее время заболевание встречается чаще у женщин в первые месяцы после родов по механизму отеочного синдрома, провоцирующему туннельный патогенез синдрома.

Клиника характеризуется болью в области, находящейся на 1,5–2 см проксимальнее основания 1-го пальца («анатомическая табакерка»). Возможна отечность в этом месте. Диагностический тест – провоцирующий симптом Финкельштейна (Finkelstein), когда возникает резкая боль при натяжении воспаленных сухожилий при приведении 1-го пальца к ладони, фиксации его другими пальцами и пассивном или активном приведении кулака в сторону локтевой кости [3, 20].

Синдром карпального (запястного) канала (СКК) относится к частым туннельным синдромам и характеризуется сдавлением срединного нерва в карпальном канале. Уже при небольшом уменьшении объема канала в результате воспалительно-дистрофических процессов в сухожилиях возникает ишемия срединного нерва с симптоматикой СКК. Это одна из часто встречающихся патологий у женщин в возрасте 40–60 лет. СКК как туннельный синдром проявляется онемением, парестезией кисти чаще в состоянии покоя и ночью. Пациенты жалуются на боль от слабой до нестерпимого характера в 1–3-м пальцах и по лучевой поверхности 4-го пальца (по ходу иннервации срединного нерва). В поздних стадиях может формироваться атрофия мышц тенара (двигательные волокна срединного нерва иннервируют мышцы возвышения большого пальца).

Существуют несколько провокационных тестов, позволяющих подтвердить диагноз СКК. Симптом Тинеля – поколачивание (сдавление) области карпального канала с ладонной стороны (между основаниями тенара и гипотенара). У больных при этом возникают ощущения, как во время приступа. Симптом Фалена – переразгибание в лучезапястном суставе также воспроизводит картину приступа. Манжеточный тест состоит в том, что с помощью аппарата для измерения артериального давления прекращается кровообращение в руке. Ишемизированный нерв при этом воспроизводит характерный для СКК рисунок боли [19].

СКК – обычно первично-хроническое заболевание, хотя в течение 6–12 мес. нередко возникает спонтанное разрешение симптомов. В лечении используются НПВП, локальная инъекционная стероидная терапия, применяются физические факторы. При их неэффективности применяется хирургическое лечение, которое обычно состоит в рассечении связки карпального канала, что приводит к ремиссии, но нередко дает рецидивы.

Ладонный (пальмарный) фасциит (ПаФ) – относительно редкое заболевание, характеризующееся болезненным уплотнением ладонного апоневроза с формированием сгибательных контрактур пальцев. В отличие от контрактуры Дюпюитрена ПаФ характеризуется болевым синдромом. Также при этом заболевании наблюдается сгибательная контрактура всех пальцев кисти. При осмотре выявляются умеренное относительно равномерное

уплотнение и болезненность ладонного апоневроза. Примерно в половине случаев ПаФ – проявление паранеопластического синдрома при опухолях женской половой сферы и желудочно-кишечного тракта. В связи с этим все впервые обратившиеся пациенты с ПаФ должны быть обследованы по онкологической программе [21].

Ладонный фасциальный фиброматоз – контрактура Дюпюитрена (КД) – заболевание, характеризующееся стойким неболевым нарушением разгибания пальцев, прежде всего мизинца и безымянного. КД страдают преимущественно мужчины (в соотношении с женщинами – 5:1), в основном после 40 лет. Но КД встречается и в юношеском возрасте, причем чем моложе больной, тем быстрее прогрессирует болезнь, а у больных до 30 лет отмечается стремительное развитие заболевания, характеризующееся быстрым прогрессом и неблагоприятным течением в послеоперационном периоде (келоидные рубцы, рецидивы в виде стойких контрактур). Отмечен семейный характер КД, в т. ч. у близнецов. Часто отмечается развитие КД у больных эпилепсией, злоупотребляющих алкоголем и курением, а также у больных сахарным диабетом 2-го типа, причем в сочетании с подошвенным фиброматозом. КД может быть врожденной, при этом иногда двусторонней.

КД характеризуется прогрессирующим фиброзом ладонного апоневроза с формированием на ранней стадии характерных плотных подкожных узлов соответственно ходу лучей апоневроза, без ограничения функции пальцев. Впоследствии формируются распространенные безболезненные уплотнения, укорочение рубцовых тяжей апоневроза, сгибательные контрактуры пальцев, ограничение разгибания в пределах до 90°. В поздней стадии сгибательная контрактура пальцев и ограничение разгибания еще более усиливаются. Основным лечением КД является хирургическая реконструкция апоневроза. Нередко встречаются послеоперационные рецидивы болезни.

Нодулярный теноосиновит сгибателей пальцев кисти или «защелкивающий палец» характеризуется затруднениями движений пальца кисти и защелкиванием их в положении разгибания. Развивается обычно в пожилом возрасте, чаще у женщин. Возможно появление заболевания при хронической профессиональной или бытовой механической перегрузке и травматизации мягких тканей ладони и пальцев кисти.

Клинические проявления характеризуются заклиниванием (затруднением при сгибании и разгибании пальца) и разгибанием со щелчком. Щелчок слышен на состоянии, ощущается при пальпации ладони в месте заклинивания пальца. Чаще отмечается защелкивание 4-го и 3-го пальцев кисти. Для разгибания пальцев из согнутого состояния пациент пользуется другой рукой. Нередко пальпируется плотный слабоболезненный узелок на ладонной поверхности основания пальца в проекции сухожилия его сгибателя.

Узелки не спаяны с окружающими тканями и смещаются при движении сухожилия. Возможны самоизлечение в течение 1–2-х лет и/или переход заболевания на другие пальцы.

СПИНА

Среди заболеваний, индуцирующих боли в области спины, патология мягких тканей занимает до 70% [22]. Немаловажное значение при этом придается миофасциальному синдрому – варианту соматогенной боли, источником которой являются скелетные мышцы и прилегающие фасции [23].

Главную роль при болях в спине играет рефлекторный болевой спазм паравертебральных мышц (дефанс мышц) – «симптом вожжей». Нередкой причиной являются **тендиниты и энтезиты спины**:

- 1) место прикрепления *m. sacrospinales*,
- 2) переход длинной спинной мышцы в сухожилие,
- 3) место прикрепления *m. gluteus maximus*,
- 4) область перехода *m. tensor fasciae latae* в ягодичную фасцию,
- 5) повреждения над- и межкостных связок [24].

Нередко боли возникают в местах прикрепления мышц шеи к окципитальному гребню, ромбовидных мышц – к внутреннему краю лопатки, косых мышц живота – к гребню крыльев подвздошной кости. Данные патологии несложны в диагностике и легко поддаются лечению локальной инъекционной стероидной терапией [25].

БЕДРО

Нередко больные разного возраста жалуются на **щелчки в области тазобедренного сустава** (боль при этом обычно отсутствует). Больной сам показывает движения, при которых возникают щелчки. Данная клиника обусловлена трением подвздошно-большеберцового тракта о большой вертел, трением сухожилия подвздошно-поясничной мышцы о подвздошно-лобковое возвышение, трением большой ягодичной мышцы о большой вертел, а также нестабильностью тазобедренного сустава. Данный симптом встречается при аномалиях развития, дисплазиях соединительной ткани структур бедра, дегенеративно-дистрофических процессах, травмах и др.

Визуализационные методы исследования (рентген, УЗИ, МРТ) помимо нахождения дисплазий и других изменений в тазобедренном суставе редко способствуют постановке диагноза. Уточнить данный вид ППАТ помогают хорошо собранный анамнез, оценка объема и характера движений в тазобедренном суставе и поясничной области, тщательная пальпация. Необходимо успокоить больного, разъяснить суть заболевания, назначить упражнения для разработки мягкотканых структур, заинтересованных в формировании щелчков, под контролем методиста ЛФК. Возможны физиолечение, использование мягких ортезов на пояснично-бедренную область.

Тендинит подвздошно-поясничной мышцы характеризуется болью в верхней части бедра, затрудняющей ходьбу. При этом встречается ограничение разгибания из-за боли в паху и спине. Отмечается болезненность при сгибании бедра. Возможна боль в брюшной полости. Отмечаются болезненные щелчки во время полного раз-

гибания тазобедренного сустава. Часто боль обнаруживается ниже паха, что соответствует месту прикрепления мышцы к малому вертелу бедра. Возможна пальпация болезненно уплотненных мышц через переднюю брюшную стенку. При данном ППАТ возможно ущемление кожного бедренного нерва – невралгия Бернгардта – Рота, сопряженная с онемением и парестезией по наружной поверхности бедра.

Синдром мышцы, натягивающей широкую фасцию бедра, характеризуется появлением боли и дискомфорта при перекидывании пораженной ноги на здоровую. Спонтанная боль возникает редко (может быть ощущение «вбитого гвоздя» в области крыла подвздошной кости).

При положении пациента на боку, при слегка согнутой в тазобедренном и коленном суставах ноги, находящейся сверху, хорошо пальпируется выступающая сверху область большого вертела бедренной кости. Возникающий болевой синдром при этом расценивается как **трохантерит**. Варианты трохантеритов обычно включают в себя энтезит большого вертела и более редко встречаемый бурсит вертельной сумки. Причинами трохантерита являются врожденные или приобретенные нарушения строения таза или ног, большие механические нагрузки, травмы, переохлаждение, избыток веса тела, особенно возникший за короткий срок. Часто причину установить не удается.

Энтезит большого вертела – частая причина болей в области бедра. Это заболевание осложняет течение остеоартроза у женщин 40–60 лет, но может протекать и без коксартроза. Проявляется болями, иррадирующими по наружной поверхности бедра. Типичная жалоба больного – невозможность лежать, особенно спать на данном боку. Имеют место отчетливая локальная болезненность области большого вертела, сохранность объема пассивной ротации в тазобедренном суставе и боль при сопротивлении активному отведению бедра. Если боль усиливается при движении, ходьбе, то мы имеем дело с энтезопатией отводящих мышц. Постоянная боль указывает на вертельный бурсит.

Бурситы бедренной области встречаются реже патологии энтезисов, сухожилий и связок данной области. Чаще всего воспаляются следующие сумки тазовой области: вертельная сумка (*bursa trochanterica*), подвздошно-гребешковая сумка (*bursa iliopectinea*) и седалищная сумка (*bursa ischiadica*) [26].

Вертельный бурсит развивается чаще, чем другие виды бурситов бедра. Вертельная сумка находится возле большого вертела бедренной кости. Вертельный бурсит развивается чаще у людей, профессионально занимающихся спортом. Чаще заболевают женщины. Предрасположенность женщин к заболеванию вертельным бурситом объясняют особенностями строения женского таза. Женский таз шире, и большой вертел отстоит дальше от средней линии тела, что способствует более сильному трению мышц о него [27].

Основным симптомом являются боли в области большого вертела (по боковой поверхности бедра). Ходьба, различные движения и лежание на боку больной стороны усиливают боль. Начало вертельного бурсита может быть

внезапным, но чаще встречается медленно прогрессирующее начало. Беспокоят боли при сгибании бедра, вставании со стула и подъеме по лестнице. Особенно сильно беспокоят ночные боли – когда пациенты переворачиваются или лежат на больной стороне, эти боли будят их.

Надавливание на большой вертел вызывает резкую боль, нередко иррадирующую по наружной стороне бедра, в поясницу.

Подвздошно-гребешковый бурсит является вторым по частоте развития воспалением среди сумок бедра. Подвздошно-гребешковая сумка располагается спереди от пояснично-подвздошной мышцы. При накоплении в ней значительного количества экссудата она может определяться в паху в виде опухолевидного образования. В связи с тем, что подвздошно-гребешковая сумка находится очень близко к суставу, картина ее воспаления очень напоминает воспаление самого тазобедренного сустава. Основными симптомами данного бурсита являются болезненность и отечность переднебедренной части бедра ниже уровня паховой связки. Боль при подвздошно-гребешковом бурсите усиливается при разгибании бедра. Сдавление растянутой сумкой бедренного нерва может приводить к появлению болей и парестезий в бедре [18].

Седалищный бурсит (синдром «сидящего портного») развивается при сидении на твердой поверхности, особенно у худых людей. Седалищная сумка располагается в непосредственной близости к седалищному бугру. Возможна энтезопатия этой области, которая может встречаться как в рамках какого-либо спондилоартрита (реактивный артрит, болезнь ева), так и самостоятельно. Седалищный бугор испытывает нагрузку в положении человека сидя, особенно на жестком основании. Типична жалоба больного на боль именно в этом положении, в меньшей степени – при ходьбе. Боль при седалищном бурсите, в отличие от подвздошно-гребешкового, усиливается при сгибании бедра.

КОЛЕНО

В области коленного сустава ППАТ представлены наиболее часто бурситами, энтезопатиями и теносиновитами.

Препателлярный бурсит – бурсит надколенника («колени паркетчика»). Воспаленная преднадколенниковая сумка расположена поверхностнее надколенника и не связана с полостью коленного сустава. Воспаление ее встречается нечасто, вызывается повторной травмой или нагрузкой при длительном нахождении на коленях. Характеризуется флюктуирующей припухлостью, отеком, невыраженным болевым синдромом, возможным местным повышением температуры, гиперемией кожи. Может инфицироваться, особенно при повреждении кожи.

Рецидивов бурсита можно избежать, исключив этиологический фактор (защита коленного сустава при хронической травме с помощью ортезов). При инфицировании препателлярной сумки, что является следствием острой травмы и нарушения целостности кожных покровов в передней части коленного сустава, отмечаются припухлость, резкая, дергающая боль в преднадколенниковой

области, усиливающаяся при пальпации. Визуально там же отмечаются гиперемия, гипертермия кожных покровов. В этом случае содержимое бursы имеет гнойный характер, и должно проводиться терапия гнойного процесса [19].

Киста Бейкера (КБ) – растянутая жидкостью синовиальная сумка подколенной ямки, расположенная в ее медиальном отделе между внутренней головкой икроножной и полуперепончатой мышц и сообщаемая с коленным суставом посредством соустья. Наиболее признанным считается клапанный механизм проникновения суставной жидкости через соустье из полости коленного сустава в КБ, когда обратный ток жидкости из КБ в суставную полость затруднен [28].

КБ в большинстве случаев возникает как вторичное заболевание. Причинами ее возникновения являются синовиты сустава (остеоартроз, ревматоидный артрит и др.), посттравматические состояния коленного сустава. КБ при малых размерах обычно протекает безболезненно, она не видна невооруженным глазом, пальпация ее затруднительна. На фоне симптомов поражения коленного сустава клиника КБ отсутствует.

При больших размерах КБ видна и легко пальпируется как плотноэластическое опухолевидное образование продолговато-яйцевидной формы, локализующееся в мягких тканях подколенной области, преимущественно в медиальных отделах подколенной ямки (рис. 3). При значительных размерах КБ может частично препятствовать сгибанию в коленном суставе. Пациенты с крупной КБ ощущают тяжесть по задней поверхности сустава при физических нагрузках, чувство дискомфорта, наличие опухолевидного образования в подколенной ямке. Симптомокомплекс может включать в себя боль в икроножных мышцах или нарушение чувствительности по задней поверхности голени, особенно после длительной ходьбы или во время подъема и спуска по лестнице. Все эти симптомы могут быть изолированными, но чаще сочетаются с клиникой внутрисуставной патологии коленного сустава, присутствующей при этом [29–31].

Возможна резорбция жидкости из КБ с обратным развитием ее до полного исчезновения. Данный доброкачественный исход характерен для кист, образовавшихся недавно, обычно после чрезмерных механических перегрузок коленных суставов в процессе строительных работ, спортивных состязаний, интенсивного труда на дачных участках и т. д. В случае стойкого синовита коленного сустава КБ приобретает хроническое течение. При хроническом течении КБ жидкость подвергается частичной резорбции, что приводит к ее сгущению и затрудняет ее аспирацию из полости кисты. При длительном течении у КБ может скапливаться фибрин, образоваться перепоножки, септы, дочерние кисты (рис. 4).

Обычно КБ протекает доброкачественно. Однако при быстром накоплении выпота в подколенной сумке возможен разрыв КБ с распространением суставной жидкости по задним межфасциальным пространствам голени. Клиника острого разрыва КБ напоминает картину тромбоза вен голени (отек голени, распирающие боли). После прорыва выпот из коленного сустава и самой КБ исчезает.

Рисунок 3. Киста Бейкера

Киста отмечена стрелкой как округлая припухлость в правой подколенной ямке. Наблюдение автора



Возможно нагноение КБ, которое клинически напоминает тромбофлебит поверхностных вен голени и характеризуется возникновением выпота на фоне суставного анамнеза и болью в подколенной ямке, гиперемией, гипертермией данной области, а также развитием ознобов, лихорадкой, изменением формулы крови.

Нередко страдает связка надколенника, которая несет большую функциональную нагрузку, являясь связующим звеном между квадрицепсом и голенью, принимая участие в разгибании коленного сустава. Надколенник при этом рассматривается как сесамовидная кость. Повреждение связки надколенника возникает при механических нагрузках и травмах, обычно в местах соединения связки (в виде энтезопатии) с нижним краем надколенника («колено прыгуна») и большеберцовой костью («колено футболиста»).

«Колено прыгуна» – «верхний» лигаментит связки надколенника. Причина данного заболевания – механическая перегрузка коленного сустава, которая может быть как внезапной, так и хронической. Наиболее часто лигаментит надколенника развивается в результате неадекватного напряжения квадрицепса. «Колено прыгуна» чаще всего наблюдается у теннисистов, легкоатлетов, футболистов, баскетболистов, волейболистов. Предрасполагающим фактором являются обычно длительные прыжки на твердом покрытии.

Клиническая картина складывается из боли, припухлости и болевого ограничения подвижности. Боль, локализуемая ниже надколенника, усиливается при паль-

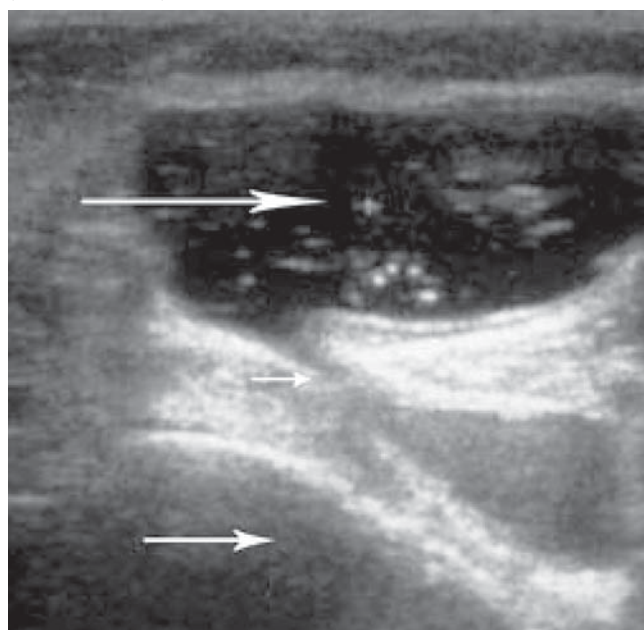
пации и в положении сидя. Визуально в данном месте определяется небольшая припухлость. Отмечаются ограничение подвижности в коленном суставе и ощущение утраты его силы.

Болезнь Осгуда – Шлаттера (Osgood – Schlatter's disease) можно рассматривать в узком смысле как «нижний» лигаментит связки надколенника, представляющий собой энтезопатию. Обычно и традиционно болезнь Осгуда – Шлаттера рассматривается как хондропатия – периостит и воспаление бугристости большеберцовой кости. Причиной заболевания могут являться периодические незначительные травмы этого участка, часто возникающие у мальчиков в подростковом возрасте во время физической нагрузки.

Клиника болезни Осгуда – Шлаттера типична: наиболее часто она начинается с нерезких болей в области бугристости большеберцовой кости, которые проявляются только при значительной физической нагрузке. С прогрессированием заболевания они возникают уже при умеренной физической активности. В редких случаях боль может появляться и в покое. Отличительным признаком болей при болезни Осгуда – Шлаттера является их усиление в области бугристости большеберцовой кости при напряжении четырехглавой мышцы бедра и стоянии больного на коленях. Патогномоничным симптомом является локальная болезненность при пальпации и/или перкуссии области бугристости большеберцовой кости, которая может быть как незначительной, так и максимально выраженной. Пальпация других прилегающих областей, как правило, безболезненна. Амплитуда движений в коленном суставе

Рисунок 4. Киста Бейкера

На эхограмме подколенной ямки визуализируется округлая киста с достаточно ровными четкими контурами с нормо- и гиперэхогенными включениями: кристаллы? фибрин? (длинная стрелка) в области медиального надмыщелка бедренной кости (средняя стрелка). Неравномерно прослеживается канал, связывающий кисту Бейкера с полостью коленного сустава (короткая стрелка). Наблюдение автора



не изменяется. Рентгенологически при хроническом течении болезни Осгуда – Шлаттера отмечается костная перестройка с кистовидной перестройкой и фрагментацией бугристости большеберцовой кости. При недолгом (остром) течении процесса в виде энтезопатии рентгенологически патологию можно не выявить [32].

Энтезопатия и теномиозит «гусиной лапки» является нередким вариантом ППАТ области коленного сустава. «Гусиная лапка» (*pes anserinus*) представляет собой место прикрепления к большеберцовой кости сухожилий портняжной (*m. sartorius*), тонкой (*m. gracilis*) и полусухожильной (*m. semitendinosus*) мышц. Данная анатомическая область находится на 3–4 см ниже проекции щели коленного сустава по медиальной его поверхности. Данное ППАТ часто осложняет течение гонартроза. Возможно существование ППАТ при здоровом коленном суставе. Заболевание развивается часто у людей, которые много времени проводят на ногах. Развитию заболевания способствуют занятия бегом, постоянная нагрузка на ноги.

Типичны жалобы больного на боль в указанном месте при ходьбе. Больной указывает пальцем болезненную точку. Отмечается усиление боли при сгибании и разгибании коленного сустава. При осмотре здесь определяется резкая пальпаторная болезненность площадью 3–4 кв. см. Часто симптомы энтезопатии беспокоят пациента значительно больше, чем проявления собственно гонартроза [19].

Анзериновый бурсит встречается реже теномиозита «гусиной лапки», наблюдается у женщин старше 55–60 лет, страдающих гонартрозом. У большинства из них отмечается избыточная масса тела, деформация коленных суставов. Как правило, у этих больных, помимо жалоб, характерных для гонартроза (боли в суставах, усиливающиеся при нагрузке и к концу дня), присутствуют также жалобы на боли, возникающие ночью при давлении одного колена на другое и вынуждающие их менять положение ног. У всех этих больных имеется выраженная локальная болезненность в анзериновой области при пальпации. Возможна визуально определяемая деформация – припухлость данной области. При УЗИ бурсит «гусиной лапки» легко диагностируется в виде анэхогенного скопления жидкости.

СТОПА

Среди причин, которые могут вызвать развитие **тендинитов стопы**, выделяют: чрезмерные физические нагрузки на стопу, механическое повреждение и травму, патологию строения скелета, плоскостопие, неправильную осанку, систематическое ношение обуви с высоким каблуком, привычный подвывих стопы, возрастные отклонения, дегенеративно-дистрофические нарушения в тканях стопы, заболевания суставов (ревматоидный артрит, подагра и др.), нарушение обмена веществ. Вследствие высокой частоты встречаемости тендинитов и энтезитов стопу называют «энтезитным органом».

Ахиллодиния или тендинит ахиллова сухожилия – состояние, часто встречающееся при спондилоартритах.

Грубое поражение ахиллова сухожилия можно увидеть у больных с синдромом гипермобильности суставов с выраженным плоскостопием, как правило, в возрасте старше 30 лет. При ахиллодинии возникают отечность и боли при нагрузке в области дистальной части сухожилия и/или в месте прикрепления сухожилия к пяточной кости. В последнем случае боли могут быть связаны с бурситом заднатаранной сумки, которая здесь располагается. Боли при этом наиболее выражены при ходьбе и длительном стоянии.

Сгибание и разгибание стопы усиливают боль. Область наибольшей болезненности находится в месте соединения сухожилия с пяточной костью и на 2–3 см проксимальнее ее. Сухожилие в указанной области отечно и утолщено. Может случиться спонтанный разрыв сухожилия, что характеризуется внезапным возникновением сильной боли по задней поверхности стопы, особенно во время дорсального сгибания.

Тендинит задней большеберцовой мышцы – воспаление сухожилия задней большеберцовой мышцы и его влагалища. Место наибольшей болезненности при этом располагается на медиальной поверхности голеностопного сустава. Боль и отек отмечаются по ходу сухожилия. Боль усиливается при подворачивании стопы внутрь, пальпации и перкуссии области медиальной лодыжки. Данное ППАТ часто сочетается с туннельным синдромом большеберцового нерва, расцениваемым как **синдром тарзального канала**. Под медиальной лодыжкой вместе с сухожилиями задней большеберцовой мышцы и мышц-сгибателей пальцев проходит большеберцовый нерв. Теносиновит указанных мышц с сопутствующим расширением сухожилий приводит к механическим симптомам сдавления и ишемии большеберцового нерва, что проявляется болями, парестезиями и онемением, распространяющимися по медиальной части стопы. При диагностике используют симптом Тинеля и манжеточный тест [33].

Тендинит малоберцовых мышц. Под латеральной лодыжкой при этом можно видеть (как изолированно, так и при сопутствующих воспалительных артропатиях) утолщения колбасовидной формы по ходу сухожильного влагалища данных перонеальных мышц. При ходьбе и пальпации данной области пациенты отмечают также и боль в этом месте.

Подошвенный (плантарный) фасциит (ПлФ) – заболевание, обусловленное воспалительно-дегенеративными изменениями подошвенной фасции. Клиническим признаком ПлФ является боль в подошве и, особенно, в пятке. Боли в пяточной области обычно возникают и/или усиливаются при нагрузке. Болевые ощущения более выражены в утренние часы. При выраженном процессе боли распространяются по всей подошвенной поверхности стопы, усиливаются при давлении на низ стопы (при ходьбе, беге, пальпации). Боль ощущается сильнее при первых шагах, после вставания с постели.

Постоянная микротравматизация фасции может послужить причиной хронического асептического воспаления с болевым синдромом.

Диагностике ПлФ способствуют анализ жалоб пациента, физикальный осмотр, рентгенография, УЗИ, МРТ. На фоне ПлФ в качестве компенсаторной реакции возможно образование краевых костных разрастаний (остеофитов), получивших название **«пяточных шпор» (ПШ)**. ПШ представляет собой депозиты кальция на нижней части пяточной кости. ПШ нередко ассоциированы с ПлФ. ПШ на задней части пяточного бугра нередко ассоциированы с воспалением ахиллова сухожилия (тендинитом) и могут быть причиной болезненности и болей в задней части пятки, усиливающихся при сгибании стопы.

ПШ анатомически располагается в месте энтезиса – по ходу прикрепления подошвенной фасции или ахиллова сухожилия к пяточной кости.

Важно отметить, что ПШ может не вызывать никаких симптомов вообще, может быть случайно обнаружена во время рентгенологического обследования.

ПШ преимущественно страдают люди старше 40 лет, причем больше к этому заболеванию предрасположены женщины. К факторам риска развития ПШ относится пожилой возраст, т. к. инволюционные изменения в тканях приводят к снижению эластичности подошвенной фасции. Способствуют развитию ПШ избыточный вес, ожирение, деятельность, связанная с длительным нахождением на ногах, плоскостопие или, наоборот, высокий свод стопы, плохо подобранная или изношенная обувь, метаболические нарушения.

В большинстве случаев пациенты жалуются на интенсивную, очень резкую боль в пятке во время ходьбы. Характерным симптомом ПШ являются так называемые «стартовые боли» – возникающие в утренние часы или после длительного сидения. Причиной боли является травмирование мягких тканей «шпорой».

Рентгенологически выявляется наличие костного выроста по подошвенной или задней поверхности пяточной кости. Этот вырост имеет вид шипа и может сопровождаться периоститом, эрозиями пяточной кости. На ранних стадиях возможно рентгенологическое отсутствие «костного шипа». В этом случае причиной болей выступают воспалительные изменения (плантарный фасциит или подпяточный бурсит). Рентгенологическое обнаружение ПШ и ее размер не всегда коррелируют с выраженностью болевого синдрома. Крупные ПШ могут существовать безболезненно ввиду адаптации перифокальных тканей к болевому раздражителю.

Подошвенный фасциальный фиброматоз – синдром Леддерхозе (СЛ) – фиброматоз невоспалительного характера. Подобная болезнь аналогична и нередко сочетается с контрактурой Дюпюитрена. Данное ППАТ проявляется локальными утолщениями подошвенной фасции. Вначале заболевание не вызывает страданий, однако в конечных стадиях подошвенная фасция утолщается, стягивается, приводя к гибельной контрактуре пальцев. Ходьба при этом становится болезненной. У части пациентов данные симптомы возникают на обеих стопах.

Пальпаторно плотные, безболезненные, округлые и в виде жгутов узлы при СЛ наиболее часто присутствуют

около самой высокой точки поперечного свода стопы. Узелки обычно безболезненны, и боль возникает только в случае трения узелка обувью или при соприкосновении с полом. При УЗИ и МРТ выявляется инфильтрирующая масса в апоневрозе рядом с подошвенными мышцами, позволяющая выявить степень повреждения.

Говоря о факторах риска СЛ, отмечают, что заболевание нередко носит семейный характер, чаще встречается у мужчин, сочетается с ладонным фиброматозом, болезнью Пейрони, эпилепсией, сахарным диабетом. Обсуждается связь с алкоголизмом, курением, заболеваниями печени, заболеваниями щитовидной железы, напряженной работой с нагрузкой на ноги.

На ранних стадиях лечения рекомендуется избегать прямого давления на узелки. Применяют мягкие стельки, супинаторы в обуви. В поздних стадиях СЛ используются хирургические методы лечения со сложным прогнозом, т. к. сухожилия, нервы и мышцы расположены очень близко. Так же как и при контрактуре Дюпюитрена, рецидивирование болезни после операции бывает частым. Кроме того, стопы несут вес всего тела, что приводит к нередким постоперационным осложнениям.

ЛЕЧЕНИЕ

В лечении ППАТ главенствующее место занимает исключение провоцирующих факторов, прежде всего механических перегрузок. Следует ограничить механическую нагрузку на структуры, которые вовлечены в конкретное поражение. При их выраженном воспалении необходим полный покой с использованием ортезов, лангет на острый период заболевания.

Локальная инъекционная терапия, прежде всего ГК, занимает одно из ведущих мест в лечении ППАТ. С учетом анатомо-морфологических особенностей ППАТ, показаний, противопоказаний, правильно выбранной дозы ГК, числа и кратности введения ГК можно добиться хороших клинических результатов в лечении. Возможно локальное введение анестетиков вместе и без введения ГК.

Также используются анальгетики, слабые опиоиды, миорелаксанты, седативные препараты. При длительном персистировании боли для профилактики хронизации болевого синдрома используются препараты групп антидепрессантов, антиконвульсантов. При стихании острого процесса проводится лечение физическими факторами: тепло и криотерапия, магнито-, лазеротерапия, электро- и фонофорез, грязевые аппликации, бальнеолечение. Используются ударно-волновая терапия, методы психической релаксации. В случае возникновения ППАТ на фоне ревматических болезней необходимым является направленное лечение основного заболевания.

Важно помнить, что режим, лечебная физкультура, массаж, мануальная терапия должны носить механически щадящий характер в безболевого зоне. Нарушение данного принципа вызовет мышечный и сосудистый спазм, ишемию, болевые контрактуры, перевозбуждение ЦНС и, как следствие, нарушение контроля за состоянием больного.

ППАТ как частный вид скелетно-мышечных болезней, независимо от этиологии, во многом обусловлено едиными патогенетическими закономерностями, определяющими их появление и переход в хроническое состояние [34]. Неясность этиологических факторов ППАТ, сложность патоморфологических, нейротрофических и иммуно-воспалительных расстройств определяют не только трудность в тактике курации, но и выбор препаратов для лечения, а также сроки терапии.

Противовоспалительная терапия является непременным условием терапии ППАТ, включая прежде всего НПВП в виде локального (накожного) и системного (орального и перорального) их использования.

Простые анальгетики, часто используемые при ППАТ, наименее приемлемы, т. к. не действуют на патогенетические звенья синовита, что нивелирует их эффект. Кроме того, простые и опиоидные анальгетики вызывают феномен «анальгетической личности», при которой больной, не чувствуя боли, чрезмерно расширяет свою двигательную активность, которая не улучшает, а усугубляет как вторичное воспаление, так и клинику болезни. Назначение миорелаксантов при ППАТ, патогенетически обусловленное, у пожилых больных может ухудшить координацию движений.

При подходе к лечению ППАТ необходимо помнить следующие положения.

1. Боль при ППАТ, являющаяся ведущим симптомом и причиняющая мучительные страдания, требует скорейшего лечения. Эффективное купирование болевого синдрома является первоочередной задачей фармакотерапии ППАТ, т. к. боль является одним из наиболее тягостных ощущений, определяющих тяжесть страданий и изменение качества жизни пациента. Быстрота достижения и стойкость анальгетического эффекта относятся к основным критериям оценки адекватности лечения – по крайней мере, с точки зрения больного [35, 36].
2. Лечение необходимо проводить в короткие сроки, чтобы активный синовит, утяжеляющий боль, был бы быстро купирован и не оказал патологического деструктивного воздействия на прилегающие ткани. При ППАТ острый болевой синдром обычно сопровождается выраженной воспалительной реакцией.
3. На сегодняшний день не вызывает сомнения, что назначение НПВП не просто желательно, но и определено показано всем больным с ревматическими заболеваниями, испытывающим боли, связанные с острым или хроническим поражением опорно-двигательного аппарата. Их отличают хорошо доказанная эффективность, предсказуемость фармакологического действия, доступность и удобство применения. НПВП имеют несомненные преимущества перед другими классами анальгетиков. По сравнению с опиоидами современные НПВП исключительно редко вызывают серьезные осложнения со стороны центральной нервной системы, к ним не развивается привыкание, а потому они не имеют каких-либо формальных ограничений для выписки и приобретения [35].

4. Длительное или постоянное применение НПВП нецелесообразно ввиду повышения риска развития осложнений, поэтому данные препараты рекомендуются больному в период острой стадии. Следует помнить о том, что как лечебная эффективность, так и переносимость различных НПВП у каждого пациента индивидуальны, и при назначении их необходим персональный подход с оценкой как эффективности, так и побочных действий применяемого лекарственного вещества [37, 38].

5. Соматические заболевания сопутствуют ППАТ, что часто встречается у пожилых людей. Терапия не должна иметь побочных действий, чтобы не усугубить клинику сопутствующих болезней. Хорошо известно, что основное фармакологическое действие НПВП связано с блокадой циклооксигеназы (ЦОГ)-2, фермента, активно синтезирующегося в очагах повреждения и воспаления клетками воспалительного ответа и отвечающего за синтез важнейших медиаторов боли и воспаления – простагландинов. Осложнения, возникающие при приеме НПВП (прежде всего со стороны ЖКТ), традиционно связываются с подавлением «физиологической» формы ЦОГ – ЦОГ-1, играющей важную роль в поддержании многих параметров гомеостаза человеческого организма, в т. ч. защитного потенциала слизистой оболочки [39, 40].

Тем не менее «физиологическая» ЦОГ-1 также принимает участие в развитии воспаления, и поэтому подавление ее активности в области повреждения (не во всем организме!) может рассматриваться как положительный момент. Именно такое свойство имеет мелоксикам, обладающий умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2, практически не влияющий на «физиологическую» ЦОГ-1 в слизистой оболочке желудка, но эффективно подавляющий ее в очагах воспаления. Важно то, что помимо основного действия (блокады ЦОГ) мелоксикам имеет ряд иных фармакологических свойств, позволяющих прогнозировать его высокую эффективность при лечении боли и воспаления. Это влияние на синтез важнейших провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α), блокада синтеза металлопротеиназ, антигистаминное действие, снижение активности в очагах воспаления агрессивных клеток (макрофагов и нейтрофилов), а также другие противовоспалительные механизмы [41–43].

6. Для борьбы с болевым и противовоспалительным синдромом при ППАТ желательно использовать внутримышечный способ введения лекарственного препарата – как быстродействующий способ, так и оказывающий минимальное побочное воздействие на ЖКТ.

С учетом отрицательного воздействия НПВП на ЖКТ, а также того, что не всегда имеется возможность делать внутримышечные инъекции, можно назначать НПВП в виде ректальных свечей. При этом также сохраняется риск развития гастропатий, но в меньшей степени. При назначении НПВП нужно оценить анамнез больного, факторы риска в плане развития желудочно-кишечных заболеваний, сорти-

ентировать его на рациональную диету, а также прием медикаментов, защищающих слизистую желудка.

Для противовоспалительного лечения ППАТ желательно использовать Амелотекс (международное непатентованное название – мелоксикам) – НПВП, относящийся к классу оксикамов, производных энолиевой кислоты, обладающий анальгетическим, противовоспалительным и жаропонижающим действием. Амелотекс селективно ингибирует ферментативную активность ЦОГ-2, подавляет синтез простагландинов в области воспаления в большей степени, чем в слизистой оболочке желудка или почках. Реже вызывает эрозивно-язвенные поражения ЖКТ по сравнению с обычными НПВП.

Амелотекс выпускается как в виде раствора для внутримышечного введения, так и в свечах, таблетках и в виде геля. 1 ампула (1,5 мл) содержит в качестве активного вещества 15 мг мелоксикама.

В начале лечения ППАТ, в острый период, желательно проведение курса внутримышечных инъекций Амелотекса

по 1,5 мл 1 раз в день 10–15 дней или ректальное использование Амелотекса – по 1 свече 1 раз в день при сохранении воспаления и болей 1–2 нед. При сохранении клиники возможен переход на пероральный прием – 15 мг в день. На период лечения ППАТ Амелотексом желательно использовать гель Амелотекс – наносить его на область ППАТ 3–6 раз в день 10–14 дней.

Таким образом, ППАТ – собирательное понятие, включающее патологию энтезисов, связок, сухожилий, мышц, параартикулярных сумок и т. п. В основе патогенеза развития ППАТ лежат как травматические и дегенеративно-дистрофические, так и воспалительные механизмы. У больного с ППАТ необходимо исключить травмирующие факторы, использовать комплексную терапию, включающую пересмотр двигательного режима, лечение физическими факторами, ГК и НПВП, включая различные формы Амелотекса. Амелотекс является препаратом выбора при наличии противопоказаний к приему НПВП, а также при неэффективности других методов лечения.



ЛИТЕРАТУРА

- Speed CA. Fortnightly review: Corticosteroid injections in tendon lesions. *BMJ*, 2001 Aug 18 323(7309): 382–6.
- Годзенко А.А. Лечение периартикулярных болевых синдромов. *РМЖ*, 2012, 7: 382–384.
- Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Орлова Е.С., Ермакова Ю.А. «Малая» ревматология: несистемная ревматическая патология околосуставных мягких тканей верхней конечности. Часть 1. *Современная ревматология*, 2015, 9(2): 4–15. DOI:10.14412/1996-7012-2015-2-4-15
- Benjamin M, McGonagle D. Histopathologic Changes at «Synovio-Enthesal Complexes» Suggesting a Novel Mechanism for Synovitis in Osteoarthritis and Spondylarthritis. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(11): 3601–9.
- Franceschi F, Papalia R, Paciotti M, Franceschetti E, Di Martino A, Maffulli N, Denaro V. Obesity as a risk factor for tendinopathy: a systematic review. *Int J Endocrinol*, 2014, 2014: 670262. doi: 10.1155/2014/670262. Epub 2014 Aug 19.
- Зулкарнеев Р.А. «Болезненное плечо», плечелопаточный периартрит и синдром «плечо-кость». Казань: изд-во Казанского ун-ва, 1979, 310 с.
- Беленький А.Г. Патология плечевого сустава. Плечелопаточный периартрит. Прощание с термином: от приблизительности – к конкретным нозологическим формам. *Consilium medicum*, 2004, 6, 2: 15–20.
- Дозэрти М., Дозэрти Дж. Клиническая диагностика болезней суставов. Пер. с англ. А.Г. Матвейкова. Мн.: Тивали, 1993: 63–74.
- De Carli A, Pulcinelli F, Delle Rose G, et al. Calcific tendinitis of the shoulder. *Joints*, 2014;2(3):130–6.
- Practical musculoskeletal ultrasound. Ed. by E.G. McNally. Oxford: Churchill livingstone, 2005: 43–84.
- Астапенко М.Г., Эрялис П.С. Внесуставные заболевания мягких тканей опорно-двигательного аппарата. М.: Медицина, 1975, 150 с.
- Ревматические болезни. Рук. для врачей. Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. М.: Медицина, 1997: 411–28.
- Neer CS. Impingement lesions. *Clin. Orth.*, 1983, 173: 70–7.
- Беленький А.Г. Капсулит («Замороженное плечо»). *РМЖ*, 2006, 21: 1511–6.
- Tamai K, Akutsu M, Yano Y. Primary frozen shoulder: brief review of pathology and imaging abnormalities. *J Orthop Sci*, 2014 Jan, 19(1): 1–5. doi: 10.1007/s00776-013-0495-x. Epub 2013 Dec 4
- Боль в плече: патогенез, диагностика, лечение. В.А. Широков. 2-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2012, 240 с.
- Walz D, Newman J, Konin G, Ross G. Epicondylitis: pathogenesis, imaging, and treatment. *Radiographics*, 2010, 30(1): 167–84.
- Олюнин Ю.А. Заболевания внесуставных мягких тканей. Патогенез, клиника, лечение. *РМЖ*, 2007, 26: 2023–9.
- Беленький А.Г. Внутрисуставное и периартикулярное введение кортикостероидных препаратов при ревматических заболеваниях. М.: Российская мед. академия последипломного образования, 2001, 63 с.
- Lalonde DH, Kozin S. Tendon disorders f the hand. *Plast Reconstr Surg*, 2011, 128(1): 1–14.
- Беленький А.Г. Заболевания периартикулярных тканей области кисти. *Справочник поликлинического врача*, 2007, 5(5): 32–7.
- Deyo RA, Weinstein JN Low back pain. *N Engl J Med*, 2001 Feb 1, 344(5): 363–70.
- Тревелл Дж.Г., Симонс Д.Г. Миофасциальные боли. В 2 томах, том 1. М.: «Медицина», 1989.
- Маркс В.О. Ортопедическая диагностика. Минск: Наука и техника. 1978, 271 с.
- Dixon ASTJ, Graber J. Local Injection Therapy in Rheumatic Diseases. 1983, 181 p.
- Федорова Н.Е. Бурсит. *Медицинская помощь*, 1995, 1: 19–21.
- Григорьева В.Д., Федорова Н.Е. Диагностика и лечение анзеринового и трохантерического бурсита. *Терапевтический архив*, 1997, 5: 61–63.
- Diagnostic imaging. Orthopedics. Edit. by D.W. Stoller. 1st ed. Salt Lake City: AMIRSYS Inc, 2004. P. 5. 159–161.
- Хитров Н.А. Киста Бейкера: варианты течения, сонографический контроль и лечение. *Современная ревматология*, 2009, 1: 44–48.
- Луговец С.Г., Мач Э.С., Пушкова О.В. Киста Бейкера. *Российская ревматология*, 1998, 2: 52–55.
- Миронов С.П., Орлецкий А.К., Николаев К.А. Современные подходы к диагностике и лечению кист подколенной области. *Кремлевская медицина*, 2005, 2: 33–36.
- Дьяченко А.А., Львов С.Е. Диагностика болезни Осгуда-Шлаттера (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*, 2008, 2(48): 99–102.
- Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е. «Малая ревматология»: несистемная ревматическая патология околосуставных мягких тканей области таза и нижней конечности. Часть 3. *Современная ревматология*, 2015, 9(4): 68–76. DOI:10.14412/1996-7012-2015-4-68-76.
- Каратеев А.Е., Мисиук А.С. Нестероидные противовоспалительные препараты как первая ступень при лечении скелетно-мышечной боли. *Современная ревматология*, 2015, 9(3): 61–69. DOI:10.14412/1996-7012-2015-3-61-69.
- Каратеев А.Е., Барскова В.Г. Критерии выбора нестероидного противовоспалительного препарата. *Справочник практического врача*, 2007, 5(5): 13–17.
- Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *РМЖ*, 2006, 14(25): 1769–1777.
- Сороцкая В.Н., Каратеев А.Е. Желудочно-кишечные осложнения как одна из причин смерти больных ревматическими заболеваниями. *Научно-практическая ревматология*, 2005, 4: 34–37.
- Ding C. Do NSAID affect the progression of osteoarthritis? *Inflammation*, 2002, 26: 139–142.
- Цветкова Е.С., Панасюк Е.Ю., Иониченко Н.Г., Рубцов О.В. Перспективы применения ингибиторов циклооксигеназы-2 при остеоартрозе. *Consilium medicum*, 2004, 6(2): 100.
- Feldman M, McMahon AT. Do cyclooxygenase-2 inhibitors provide benefits similar to those of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs, with less gastrointestinal toxicity? *Ann. Intern. Med.*, 2000, 132: 134–143.
- Годзенко А.А. Перспективы применения мелоксикама в лечении суставных синдромов. *РМЖ*, 2006, 14(25): 1846–1848.
- Насонов Е.Л. Кардиоваскулярные осложнения ингибиторов ЦОГ-2 – вопросов больше, чем ответов. *РМЖ*, 2005, 13(7): 383–391.
- Zeidler H, Kaltwasser JP, Leonard JP et al Prescription and Tolerability of Meloxicam in Day-to-Day Practice: Postmarketing Observational Cohort Study of 13,307 Patients in Germany. *J. Clin. Rheumatol.*, 2002, 8(6): 305–315.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕЖДУНАРОДНЫЕ И НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ

ВОПРОСЫ СТРАТЕГИИ И ТАКТИКИ

В статье приведены современные международные и отечественные рекомендации по ведению больных остеоартрозом. Обсуждаются возможности уменьшения боли при ОА, влияния медленнодействующих препаратов на структуры сустава, место комбинации хондроитина сульфата и глюкозамина в лечении ОА.

Ключевые слова: остеоартроз, современные рекомендации, медленнодействующие симптом-модифицирующие препараты.

N.V. CHICHASOVA, MD, Prof., Institute of Professional Education of Sechenov First Moscow State Medical University
MODERN INTERNATIONAL AND NATIONAL RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS
ISSUES OF STRATEGY AND TACTICS

The article presents the current international and domestic guidelines for the management of patients with osteoarthritis. We discuss the possibilities of pain reduction in OA, the effects of slow drugs on the structures of the joint, the place the combination of chondroitin sulfate and glucosamine in treating OA.

Keywords: osteoarthritis, current recommendations, slow-acting symptom-modifying drugs.

Остеоартроз (ОА) – одно из самых распространенных заболеваний человека, прогрессирует в синовиальных суставах с развитием хронической боли, ограничением функциональной способности пациентов, что отражается на качестве и продолжительности жизни больных и имеет несомненное социальное и экономическое значение [1–4]. Клинические симптомы ОА в целом наблюдаются более чем у 10–20% населения земного шара. В нашей стране, по данным недавнего эпидемиологического исследования в рамках межрегиональной программы «Социальные и экономические последствия РЗ» (проскринировано 76 136 человек в 12 регионах РФ), распространенность ОА составила 13,3% [5]. Наиболее частая локализация ОА – это коленные суставы, и распространенность симптоматического гонартроза составляет 24% от общей популяции людей [6], то есть имеет место более чем у 250 млн людей [7]. Учитывая увеличение среднего возраста популяции нашей планеты, ОА уже в ближайшие годы займет четвертое место по причинам инвалидности [3]. В настоящее время высокая инвалидизация больных ОА коленных суставов является причиной того, что ежегодная частота артропластических операций среди пациентов старше 65 лет в Европе составляет в среднем 0,5–0,7 на тысячу населения [8].

Основные цели терапии ОА по всем современным рекомендациям – это уменьшение боли и улучшение качества жизни больных, что должно привести к снижению потребности в обезболивающих средствах и уменьшить необходимость хирургического лечения (эндопротезирования). Согласно современной классификации

препаратов, используемых в лечении ОА [9], их подразделяют на следующие группы:

1. Симптоматические средства быстрого действия (НПВП, ацетоминофен, опиоидные анальгетики, кортикостероиды и др.), которые оказывают влияние на клинические симптомы заболевания (боль, воспаление и др.).
2. Симптом-модифицирующие средства замедленного действия (глюкозамин, хондроитин, диацереин, гиалуроновая кислота, неомыляемые соединения авокадо и сои – SYSADOA), эффект которых проявляется более медленно по сравнению с симптоматическими средствами и длится после окончания их применения. Данные фармакологические агенты обладают хондромодифицирующим действием, предупреждая деградацию суставного хряща.

Несмотря на наличие большого количества симптоматических средств быстрого действия, освобождение пациентов с ОА от боли далеко не всегда удовлетворительно. В популяционном исследовании [10], включившем 3 210 пациентов в возрасте старше 65 лет, из которых 40,7% (1 305 пациентов) к началу наблюдению сообщали о наличии постоянной боли в тазобедренном или коленном суставе, через год постоянная боль сохранялась у 76,5% больных, имевших боль год назад. Многофакторный анализ показал, что сохранение боли (т. е. отсутствие должного эффекта от проводимой терапии) достоверно связано с наличием функциональных нарушений, высоким индексом Леккена, что говорит о необходимости своевременного назначения адекватной терапии, способной замедлить прогрессирование процесса и предупредить развитие стойкой функциональной недостаточности.

Безусловно, наличие коморбидных состояний, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта, практически у всех пациентов с ОА весьма затрудняет проведение анальгетической терапии [11, 12]. Назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) должно проводиться с учетом факторов риска развития осложнений [13]. Рекомендации назначать НПВП в минимальных эффективных дозах и короткими курсами не предохраняют от развития осложнения со стороны ЖКТ [14] и не всегда обеспечивают стабильное обезболивание.

Хорошо известно, что большинство медленнодействующих препаратов хорошо переносятся больными и в длительные сроки терапии. Однако наличие разногласий в оценке их эффективности со стороны экспертов разных стран и континентов не способствовало внедрению этих препаратов в клиническую практику как неотъемлемого компонента ведения больных ОА.

В последние годы было опубликовано много рекомендаций по ведению больных ОА: Европейской антиревматической лигой (EULAR) [15], Американским колледжем ревматологов (ACR) [16], Международным научным обществом ОА (OARSI) [17–20]. Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеоартроза и ОА (ESCEO) провело анализ предложений различных экспертных групп для создания консенсуса по ведению больных ОА [21]. Необходимость создания консенсуса связана с разными подходами к лечению ОА на разных континентах. Не всегда, подчас преднамеренно, рекомендовались способы лечения (в частности, медленнодействующими препаратами), подтвержденные клиническими исследованиями и данными метаанализов. Например, в рекомендациях ACR применение хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина (ГА) сульфата являлось условно рекомендуемым, а внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты не рекомендовалось. Общество ESCEO собрало 13 экспертов (11 ревматологов: 8 из Европы, 2 из США и 1 из Канады, 1 эпидемиолог, 1 клинический научный работник), которые специализируются в проведении, анализе и интерпретации клинических исследований при ОА. Таким образом, был создан алгоритм ведения больных ОА (рис. 1), в котором четко прослеживается осторожный подход к использованию НПВП, подтверждается эффективность медленнодействующих ХС и ГА, внутрисуставного введения гиалуронатов. В этом алгоритме отмечается необходимость сочетания фармакологических и нефармакологических методов ведения больных ОА и важность обучения больных ОА. Примечательно, что эксперты в настоящее время считают, что назначение медленнодействующих препаратов (хондропротекторов) должно осуществляться уже на первых этапах лечения ОА, а назначение НПВП оставлено для больных с недостаточным симптом-модифицирующим действием ХС и ГА. Предлагая парацетамол как препарат, с которого следует начинать обезболивание, авторы основывались на данных по его безопасности. Парацетамол широко рекомендовался, хотя влияние его на симптомы минимально: малое уменьшение боли [0,14;

95%CI 0,05–0,22], недостоверное влияние на скованность и функцию [19, 22, 23]. Считалось, что парацетамол безопасен и дешев, хотя было известно, что парацетамол увеличивает риск гепатопатии с достоверным повышением аминотрансфераз [17]. В последнее время накопились данные об увеличении риска осложнений со стороны ЖКТ, печени: лечение парацетамолом в дозе > 3 г/с ассоциируется с увеличением риска госпитализации из-за ЖКТ-перфораций, язв или кровотечения [HR = 1,20; 95%CI 1,03–1,40] [24]. Показано снижение функции почек у женщин при длительном употреблении или приеме > 3 г/с [OR = 2,04; 95%CI 1,28–3,24] со снижением клубочковой фильтрации >30 мл/мин [25]; повышение АД у мужчин [RR = 1,34; 95%CI 1,00–1,79] [26] и у женщин [RR = 2,00; 95%CI 1,52–2,62] [27]. Эти данные уже не позволили рассматривать парацетамол как безопасный препарат в лечении ОА. В 2016 г. был опубликован систематический обзор литературы [28]: оценена безопасность парацетамола у 665 889 больных по данным 18 880 наблюдательных исследований и было показано увеличение риска развития осложнений со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, снижение клубочковой фильтрации до 30 мл/мин, увеличения смертности у лиц, принимающих парацетамол, по сравнению с лицами, не принимающими его. В связи с этими данными комитет ESCEO в 2016 г. [28] внес изменения в алгоритм ведения больных: препаратами первой линии в лечении ОА остаются SYSADOA, а парацетамол предлагается использовать коротко, если необходимо. Кроме того, в последних рекомендациях ESCEO отмечено, что, помимо ХС и ГА, и другие SYSADOA, включая пиаскледин, диацереин и фрагменты коллагена, могут рассматриваться как потенциальное лечение ОА.

Основные цели терапии ОА – это уменьшение боли и улучшение качества жизни больных, что должно привести к уменьшению потребности в обезболивающих средствах и уменьшит необходимость хирургического лечения

Таким образом, назначение SYSADOA должно начинаться сразу после установления диагноза первичного ОА, желательно до развития необратимых структурных изменений и выраженного нарушения функции. И ХС, и ГА являются препаратами, наиболее длительно используемыми в лечении ОА. Согласно результатам многочисленных исследований хондроитин и глюкозамин оказывают умеренное или значительное воздействие на болевой синдром и функциональную подвижность суставов при ОА по сравнению с плацебо; данные препараты являются безопасными и характеризуются минимумом побочных эффектов [29–31]. Качественные многолетние РКИ продемонстрировали, помимо симптоматического действия ХС и ГА, их возможность замедлять прогрессирование сужения суставной щели при ОА [32–36]. Результаты исследований были обобщены в обзорах и метаанализах [32, 37–40].

Различия в механизме действия ХС и ГА (табл.) послужили предпосылкой для создания комбинированных препаратов с целью потенцирования взаимодополняющего действия ХС и ГА, а также реализации всего спектра механизмов их действия. По экспериментальным данным [41] совместное применение ХС и ГА гидрохлорида (ГАХ) увеличивало продукцию гликозамино-

гликанов хондроцитами на 96,6% по сравнению с 32% при монотерапии. Использование в комбинированных препаратах вместо ГА сульфата другой субстанции – ГАХ связано с его более высокой стабильностью и биодоступностью.

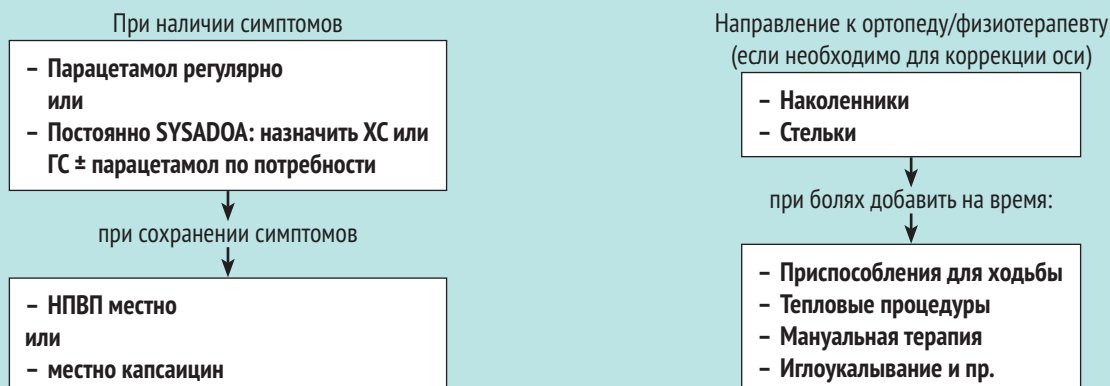
Знаменитое исследование GAIT [42] на большой группе больных показало, что комбинация ХС и ГА имеет

Рисунок 1. Алгоритм ведения больных ОА ESCEO-2014

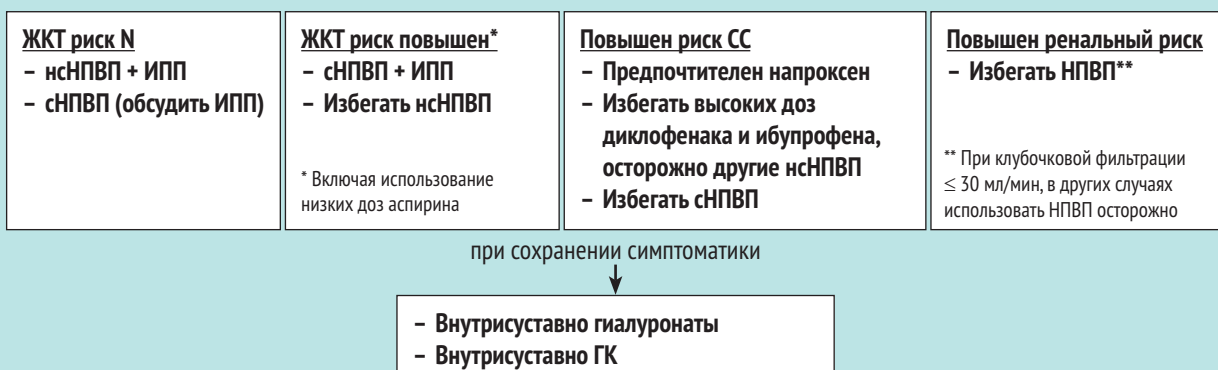
ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ И ПОЛОЖЕНИЯ

- Строго рекомендуется комбинация нефармакологических и фармакологических способов лечения
- Информация/обучение больных
- Снижение веса при его повышении
- Программа упражнений (аэробика, с нагрузкой)

ШАГ 1: начальное лечение



ШАГ 2: современные фармакологические методы лечения больных с персистирующей болью



ШАГ 3: последние фармакологические методы

- Кратковременно слабые опиоиды
- Дулоксетин

ШАГ 4: ведение поздней стадии ОА и хирургия

- при тяжелых болях и плохом качестве жизни
- Хирургическое лечение**
- при противопоказаниях – опиоидные анальгетики

SYSADOA – симптоматические медленнодействующие препараты, ХС – хондроитин сульфат, ГС – глюкозамин сульфат, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, нсНПВП – неселективные НПВП, сНПВП – селективные НПВП, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, СС – сердечно-сосудистые заболевания, ГК – глюкокортикоиды

Таблица. Различия в действии ХС и ГА

Хондроитин сульфат	Глюкозамин
Анаболическое действие	
Увеличивает продукцию протеогликанов и синтез гиалуроновой кислоты Участует в построении коллагеновых волокон Регулирует пролиферацию хондроцитов Улучшает микроциркуляцию в субхондральной кости и синовиальной оболочке Повышает биосинтез компонентов матрикса Участует в процессе минерализации кости Регулирует кальциевый баланс <i>in vitro</i> и благоприятствует процессам окостенения	Является субстратом для протеогликанов, гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты Стимулирует образование гиалуроновой кислоты в синовиальной оболочке Стимулирует синтез коллагена Стимулирует синтез гликозаминогликанов Повышает синтетическую активность хондроцитов Способствует нормализации содержания общих хондроитин сульфатов и активности щелочной фосфатазы
Антикатаболическое действие	
Уменьшает апоптоз хондроцитов Снижает процессы субхондральной резорбции Подавление активности ферментов, разрушающих хрящ (эластазы, коллагеназы, гиалуронидазы, агреканазы)	Активирует адгезию хондроцитов к фибронектину Подавляет активность металлопротеиназ (коллагеназы, фосфолипазы A2, стромелизина, агреканозина)
Противовоспалительное действие	
Ингибирует NF-κB Уменьшает экспрессию ИЛ-1β хондроцитами и синовиоцитами Ингибирует экспрессию ЦОГ-2 Снижает концентрацию С-реактивного белка Снижает ангиогенез в хрящевой и синовиальной ткани Препятствует образованию фибриновых тромбов в синовиальной жидкости и субхондральном микроциркуляторном русле	Ограничивает перемещение NF-κB в ядро Снижает выработку ИЛ-1β Блокирует образования супероксидных радикалов Подавляет активность лизосомальных ферментов

больший анальгетический эффект, чем монотерапия этими субстанциями (рис. 2). В исследовании Hochberg M. и соавт. [43] (n = 600) было показано, что комбинация ХС и ГА у больных с гонартрозом и наличием более чем 6 месяцев терапии оказывает равнозначный эффект с целекоксибом в отношении боли, скованности и улучшения подвижности (рис. 3), хотя в первые месяцы лечения анальгетический и противовоспалительный эффект целекоксиба был более выражен.

В 2-летнем исследовании Fransen M. и соавт. [44] было оценено структурно-модифицирующее действие комбинации ХС + ГА по сравнению с монотерапией ХС или ГА и плацебо. В исследование было включено 605 больных с медиальным тибео-фemorальным гонартрозом и шириной суставной щели > 2 мм. Больные были рандомизированы в 3 группы (1:1:1): получавших ГС 1 500 мг/с (n = 152), ХС 800 мг/с (n = 151) или их комбинацию (n = 151) или плацебо (n = 151). Через два года оценивалась динамика ширины суставной щели. После корректировки больных по полу, индексу массы тела, исходному состоянию суставной щели и наличию узелков Гебердена (факторы риска прогрессирования при ОА) в группе лиц, получавших комбинацию ГА и ХС, отмечено достоверно меньшее прогрессирование сужения суставной щели за два года, чем в группе плацебо (p = 0,046): среднее изменение ширины 0,10 мм (95%CI 0,002–0,20) (рис. 4). Достоверное влияние на структурные повреждения в

группах, получавших монотерапию, не отмечено. В исследовании подтверждена высокая безопасность ГА и ХС – только в 6% случаев лечение было прекращено из-за НЯ, возможно связанных с приемом препаратов.

Еще в одном недавнем исследовании [45] оценено структурно-модифицирующее действие комбинации ГА и ХС у 600 больных гонартрозом, лечившихся в четырех медицинских центрах в течение 24 месяцев с проведением рентгенографии и МРТ коленных суставов к началу, через 12 месяцев и к концу исследования. На этапах исследования оценивался размер суставной щели и объем хряща в разных отделах сустава. Большинство больных имели высокий уровень боли по шкале WOMAC к началу наблюдения. Все пациенты были разделены на 2 большие группы по 300 человек: получающие или не получающие НПВП или анальгетики. У пациентов, получавших НПВП и анальгетики, была достоверно большая выраженность боли (p < 0,001), скованности (p < 0,001) и функциональных нарушений (p < 0,001) по индексу WOMAC. В этой группе отмечалась и меньшая величина

суставной щели (p = 0,01) и меньший объем хряща в медиальных отделах коленного сустава (p = 0,01–0,005). То есть в группе больных, получавших НПВП/анальгетики, отмечалось более тяжелое течение болезни к началу исследования. Каждая из этих групп была далее разделена на 2 подгруппы: получающие или не получающие комбинацию ГА и ХС. Подгруппы больных без НПВП/анальгетиков не различались по возрасту, полу, индексу массы тела, тестам WOMAC и KOOS и по данным рентгена

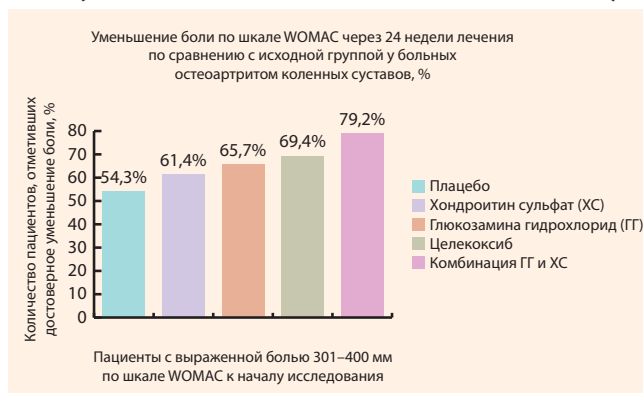
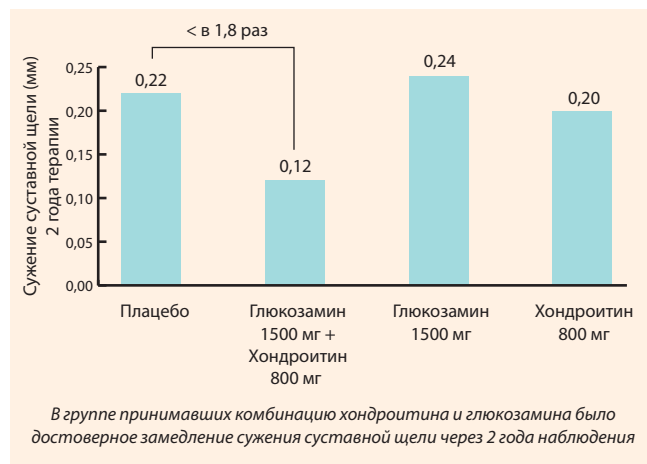
Рисунок 2. Оценка симптоматического эффекта: влияние на боль – WOMAC через 6 месяцев терапии в исследовании GAIT (Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial)

Рисунок 3. Сравнение эффективности комбинации глюкозамина и хондроитина с целекоксибом у пациентов с гонартрозом

и МРТ. У больных, получавших НПВП/анальгетики и ГА + ХС, достоверно меньше был индекс массы тела, шкалы боли и функции теста WOMAC, достоверно больше индекс KOOS по всем 3 шкалам. Величина суставной щели и объем хряща достоверно не различались во всех подгруппах.

Через 24 месяца в подгруппе больных без НПВП/анальгетиков, но получавших ГА + ХС, зарегистрирована достоверно меньшая потеря объема хряща в центре плоскости медиальных отделов коленного сустава ($p = 0,007$). Наряду с этим, в подгруппе больных с исходно более тяжелым течением ОА (+НПВП/анальгетики), получавших комбинацию ГА и ХС, тоже отмечалась достоверно меньшая потеря хряща по всей плоскости сустава через 12 месяцев ($p = 0,05$) и в центре плоскости через 24 месяца ($p = 0,05$). При этом достоверных различий во всех четырех подгруппах в изменении величины суставной щели при рентгенографии не было получено ($p = 0,65-0,99$). Это исследование показало, что использование комбинации ГА и ХС у больных с исходно более агрессивным течением ОА и тенденцией к более быстрому прогрессированию позволяет предотвратить потерю хряща.

Рисунок 4. Оценка структурно-модифицирующего эффекта комбинации глюкозамина и хондроитина сульфата

Таким образом, на современном этапе не оспаривается возможность медленнодействующих препаратов уменьшать симптомы ОА, а также оказывать структурно-модифицирующее действие, предотвращая потерю объема хряща. В проекте национальных рекомендаций по лечению ОА [46] указаны основные цели лечения:

- обеспечить понимание больным своего заболевания и умение управлять им: изменение образа жизни, применение физических упражнений, поддерживающих функцию суставов, защита суставов;
- уменьшить боль;
- улучшить функциональное состояние суставов и предотвратить деформации суставов и инвалидизации больного;
- улучшить качество жизни больных;
- предотвратить дальнейшее разрушение суставного хряща;
- избежать побочных эффектов фармакотерапии и обострения сопутствующих заболеваний.

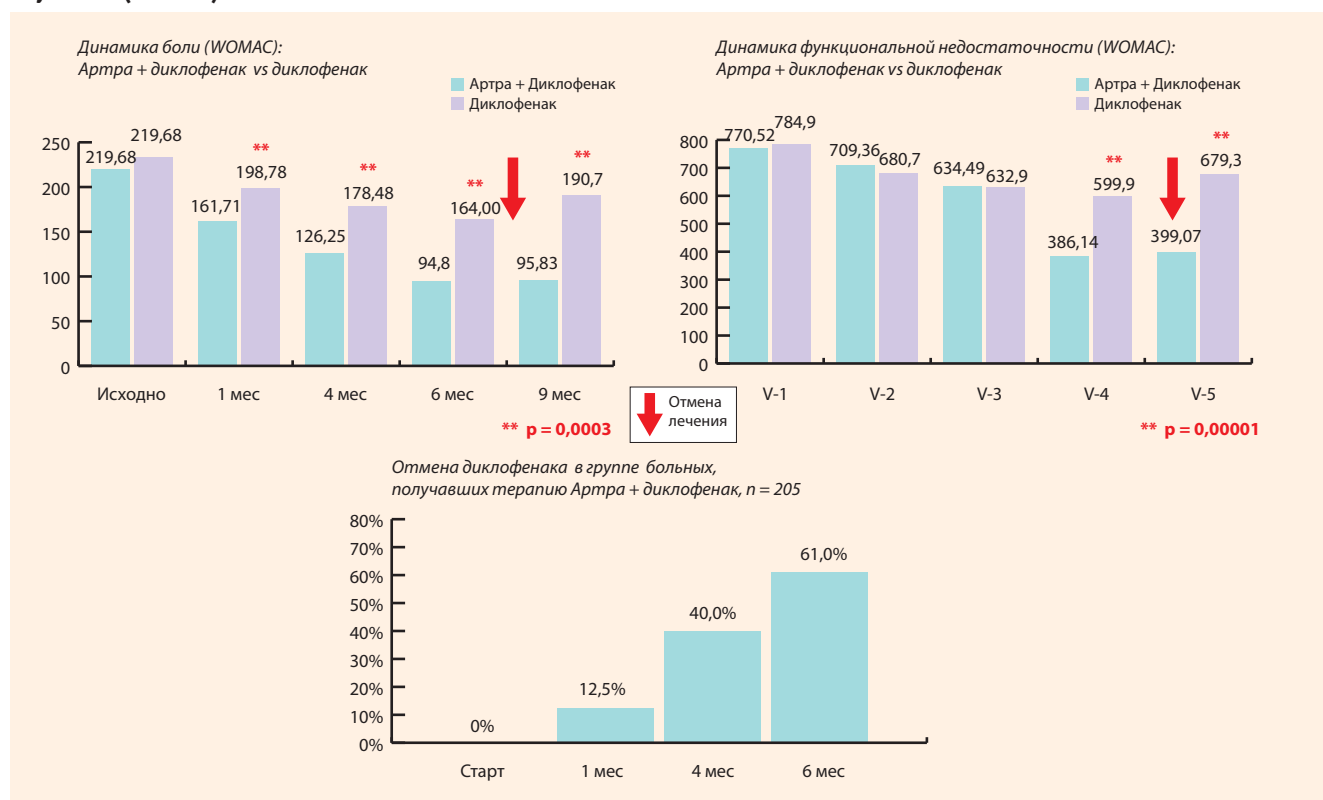
Отмечено, что лечение ОА должно быть комплексным и включать нефармакологические, фармакологические и хирургические методы.

Симптоматическая терапия включает использование препаратов быстрого действия: при слабых и умеренных болях – применение парацетамола в минимально эффективной дозе, но не более 3 г/с (максимальная разовая доза не более 350 мг). При неэффективности парацетамола либо при сильной боли в суставе лечение начинают с НПВП с учетом факторов риска развития нежелательных явлений. НПВП рекомендовано применять в минимально эффективной дозе и в минимально короткие сроки.

Симптоматические препараты замедленного действия (ХС, ГА, диацереин, пиаскледин) рекомендуется использовать в лечении ОА с учетом доказанного их позитивного действия на симптомы ОА и предварительных данных о возможности структурно-модифицирующего действия. Производные гиалуроната применяют для внутрисуставного введения для уменьшения боли.

Национальные рекомендации опираются не только на зарубежный опыт фармакотерапии ОА, но и на отечественный опыт применения SYSADOA.

Рисунок 5. Влияние комбинации ХС и ГА (препарат Артра) на боль и функцию суставов у больных с ОА коленных суставов (n = 375)



В РФ в течение многих лет оценивалась не только эффективность комбинации ХС и ГА в отношении симптомов ОА, но и течение коморбидных состояний при проведении анальгезирующей терапии. Эффективность комбинации ХС и ГАХ (препарат Артра) была продемонстрирована в открытых рандомизированных клинических

исследованиях, в том числе и в многоцентровых [47–50]: было показано достоверно большее уменьшение боли и улучшение функции суставов, чем при приеме диклофенака (рис. 5), продолжение сохранения достигнутого улучшения после отмены терапии в течение 3 месяцев, а также уменьшение потребности в приеме НПВП (отмена диклофенака за 6 месяцев у 61% больных).

Эффективность Артры была оценена и в международном многоцентровом исследовании у 8 598 больных с неспецифической болью в нижней части спины [51] (рис. 6), показавшем достоверное уменьшение боли в покое и при движении за 3 месяца лечения, достоверное уменьшение выраженности нарушения функции (по индексу Освестри), а также уменьшение потребности в НПВП: НПВП использовали 63,4% пациентов в начале исследования, и только 7,4% больных через 3 месяца лечения Артрой ($p < 0,0001$).

Возможность отмены НПВП очень важна для больных ОА с учетом возможности негативного влияния на течение сопутствующих заболеваний. С одной стороны, боль при ОА не только ухудшает качество жизни

Рисунок 6. Эффективность Артры в комплексной терапии неспецифической хронической боли в нижней части спины (данные открытого проспективного обсервационного исследования, n = 8 598 пациентов, 2012–2013 гг.)

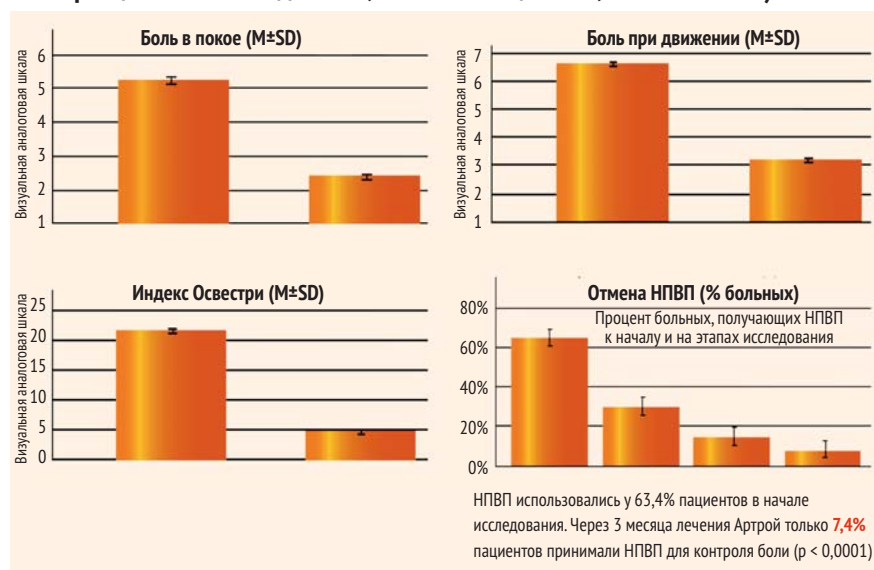
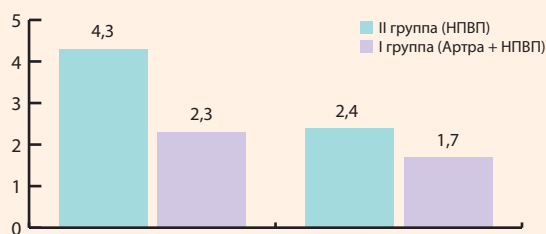
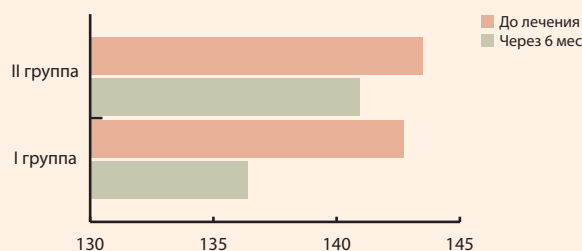


Рисунок 7. Включение Артры в комплексную терапию 30 больных (группа I) с дегенеративными заболеваниями периферических суставов и позвоночника на фоне соматической патологии улучшает состояние сердечно-сосудистой системы по сравнению с 30 больными (группа II), не получавшими Артру (данные открытого рандомизированного клинического исследования)

Результаты Холтеровского мониторингирования
через 6 месяцев терапии (частота приступов стенокардии)



Динамика САД у пациентов за 6 месяцев терапии



больных ОА, но и коррелирует с уменьшением продолжительности их жизни даже в большей степени, чем наличие сопутствующих потенциально ургентных заболеваний (ИБС, артериальная гипертензия и др.) [52]. С другой стороны, прием НПВП может вызвать НПВП-гастропатию, усугубляет течение АГ, уменьшает эффективность антигипертензивной терапии, может усугубить застойную сердечную недостаточность (ЗСН) [53–56]. Помимо возможности уменьшить частоту нежелательных реакций при использовании НПВП у больных ОА, имеется еще ряд возможностей положительного эффекта терапии SYSADOA при ОА. Использование медленнодействующих препаратов может оказывать эффект и в отношении сопутствующей патологии, что связано с механизмами действия ГА и ХС. Непосредственно или косвенно ГА играет роль в формировании суставных поверхностей, сухожилий, связок, синовиальной жидкости, кожи, костной ткани, ногтей, клапанов сердца, кровеносных сосудов и слизистой секреции пищеварительных, дыхательных и мочевых трактов. ХС способен влиять на фактор ядерной транслокации NF-κB, эффекты которого в отношении развития воспаления через повышение выработки провоспалительных цитокинов, повреждения различных тканей через увеличение экспрессии энзимов (pNOS, циклооксигеназы 2-го типа, металлопротеаз) хорошо известны.

Назначение SYSADOA должно начинаться сразу после установления диагноза первичного ОА, желательно до развития необратимых структурных изменений и выраженного нарушения функции

Показано, что ХС подавляет ядерную транслокацию NF-κB при атеросклерозе, сочетающемся с развитием воспаления в суставе [57]. После выявления возможности ХС предупреждать ядерную транслокацию NF-κB в гепатоцитах [58] было высказано предположение, что ХС может быть эффективен и болезнях, протекающих с высоким содержанием фактора NF-κB (атеросклероз, болезнь

Альцгеймера, диабет, болезнь Паркинсона и др.). Действительно, в эксперименте *in vivo* было показано, что ХС снижает уровень оксигенных радикалов и выработку ФНО-α в астроцитах, что может быть использовано в лечении болезней ЦНС.

В отечественном открытом исследовании [59] было показано, что назначение Артры 30 больным, поступившим в терапевтический стационар и имеющим сопутствующий ОА, положительно сказывается на течении ИБС и АГ (рис. 7) по сравнению с сопоставимой группой из 30 стационарных больных, в лечение которых препарат Артра не был добавлен.

Представляется необходимым накопление и обобщение данных об эффективности хондропротекции в отношении сопутствующих заболеваний, что должно сказаться на качестве ведения больных терапевтического профиля.

Особая роль в патогенезе ОА принадлежит оксиду азота (NO), который способен ингибировать синтез макромолекул хряща, увеличивать активность MMP матрикса, увеличивать количество простагландинов и лейкотриенов, уменьшать выработку противовоспалительных цитокинов, способствовать апоптозу хондроцитов [60]. Однако оксид азота, выделяющийся при эволюции различных изоформ NO синтазы (eNOS, iNOS, nNOS), участвует в регуляции функции различных органов и систем. В ЖКТ NO является важным регулятором секреции слизистой желудка и кишечника. В норме под влиянием nNOS и eNOS продукция NO низка. Под влиянием же iNOS концентрация NO резко возрастает и оксид азота участвует в развитии патофизиологических процессов и формировании воспалительных процессов в ЖКТ [61]. Факторы риска развития кардиоваскулярных заболеваний, такие как гиперхолестеринемия, гипертензия, сахарный диабет и атеросклероз, также увеличиваются при изменении баланса супероксидов в стенке сосудов. Возникновение оксидативного стресса ассоциируется с дисфункцией eNOS [62–64]. Так что возможность ХС влиять на NO может не только реализоваться в подавлении индуцированного апоптоза хондроцитов [65], но и оказывать положительное воздействие и на течение сопутствующей патологии. Создана

ПРИ БОЛЯХ В СПИНЕ И СУСТАВАХ



РУ ПН014829/01 от 20.12.2007

АРТРА® ARTRA®

Хондроитин сульфат натрия 500 мг
Глюкозамина гидрохлорид 500 мг

ПОДДЕРЖКА СУСТАВОВ ЛЕГКОСТЬ ДВИЖЕНИЯ

- ✓ Препятствует разрушению хряща¹
- ✓ Уменьшает воспаление и боль²⁻³
- ✓ Уменьшает потребность в НПВП

Курс приема: 3 недели по 2 таблетки, затем по 1 таблетке в течение нескольких месяцев



UNIPHARM

1. Как повысить безопасность и эффективность «антиартрозной» терапии у пациентов с соматической патологией/А.В. Наумов и др.//Российский медицинский журнал. – 2007. – №26. – С.1-8
2. Применение комбинации хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида при неспецифических болях в нижней части спины в реальной клинической практике / Л.И. Алексеева и др. // Manage pain. – Август 2015. – № 3. – С. 19-22.
3. Комбинированный препарат «Артра» при лечении остеоартроза/Алексеева Л.И.//Терапевтический архив. – 2005. – №11. – С.69-75.

Представительство Корпорации «Юнифарм, Инк.» (США): 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. Б, тел./факс +7 495 995 7767. www.unipharm.ru, www.artra.info

Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

еще одна лекарственная форма препарата Артра – Артра MSM форте, в состав которой, помимо ХС (400 мг) и ГА (500 мг), входят гиалуроновая кислота (10 мг) и антиоксидант – метилсульфанилметан (МСМ) 300 мг. Антиоксиданты способны увеличивать продукцию гликозаминогликанов, что было показано на культуре хондроцитов [66]. МСМ обладает и противовоспалительной активностью [67].

Эффективность комбинации ХС и ГАХ была продемонстрирована в открытых рандомизированных клинических исследованиях: было показано достоверно более выраженное уменьшение боли и улучшение функции суставов, чем при приеме диклофенака, сохранение достигнутого улучшения после отмены терапии в течение 3 месяцев, а также уменьшение потребности в приеме НПВП

Была оценена возможность МСМ влиять на симптомы ОА [68]: в исследование были включены 50 мужчин и женщин в возрасте 40–76 лет с ОА коленных суставов, пациенты получали 3 г МСМ или плацебо дважды в день на протяжении 12 недель. По окончании исследования у пациентов, получавших МСМ, было отмечено значительное уменьшение WOMAC боли и физической функции ($p < 0,05$), а также улучшение повседневной жизненной активности при оценке по шкале SF-36 ($p < 0,05$). Такие же данные были получены Paginis Т.А. с соавт. [69] в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом

исследовании, включившем 100 пациентов с гон- и коксартрозом (50 пациентов) и группу плацебо (50 пациентов). Доза MSM составляла 6 г в день или плацебо в течение 26 недель. По сравнению с плацебо MSM показал достоверное уменьшение всех шкал WOMAC ($p < 0,05$), а также улучшение дневной активности по SF-36 ($p < 0,05$). В другом 12-недельном исследовании было показано, что комбинация МСМ и ГА дает больший эффект в отношении боли, припухлости и функции, чем применение только МСМ 1 500 мг/с или ГА 1 500 мг/с [70].

Роль гиалуроновой кислоты (ГК) для сохранения хряща, нормальных свойств синовиальной жидкости хорошо известна. В препарате Артра MSM форте содержится гиалуроновая кислота; причем в специальных исследованиях доказано, что высокая молекулярная масса ГК, принятая перорально, может достигать периферических тканей, в том числе суставов и кожи [71]. Есть данные, что ежедневный прием ГК (80 мг/с) в течение 8 недель улучшает качество жизни (по опроснику SF-36) у взрослых людей с ОА коленных суставов [72], а прием ГК (200 мг/с) в течение 12 месяцев уменьшает выраженность симптомов при гонартрозе [73]. В отечественном краткосрочном исследовании [74] при сравнении эффективности препаратов Артра и Артра MSM форте отмечено только несколько более раннее улучшение функции больного (по тесту «встань и иди») при использовании Артра MSM форте. С учетом усиления оксидативного стресса с возрастом и его роли в патогенезе ОА использование антиоксидантов в лечении этой группы пациентов вполне оправданно.



ЛИТЕРАТУРА

1. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*, 2011, 377: 2115-2126.
2. Насонов Е.Л. (ред.) Ревматология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015, 720 с.
3. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull Health Organ*, 2003, 81: 646-656.
4. Murray CJ, Vos T, Lozano R et al. Disability-adjusted life-years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012, 380: 2197-2223.
5. Галушко Е.А., Большакова Т.В., Виноградова И.Б. и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). *Научно-практ. Ревматология*, 2009, 1: 11-17.
6. Pereira D, Peleteiro D, Araujo J et al. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*, 2011, 19: 1279-1285.
7. Vos T, Flaman AD, Naghavi M et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012, 380: 2163-2196.
8. Juni P, Dieppe P, Donovan J et al. Population requirement for primary knee replacement surgery: a cross-sectional study. *Rheumatol (Oxf)*, 2003, 42: 516-21.
9. Jordan KM, Arden NK, Doherty M. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*, 2003, 62: 1145-1155.
10. Dawson J, Linsell L, Zondervan K et al. Impact of persistent hip or knee pain overall health status in elderly people: a longitudinal population study. *Arthr Care Res*, 2005, 53: 368-374.
11. Верткин А.Л., Алексеева Л.И., Наумов А.В. и др. Остеоартроз в практике врача-терапевта. *ПМЖ*, 2008, 16(7): 33-37.
12. van Dijk GV, Veenhof C, Schelleviset S, et al. Comorbidity, limitations in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *BMC Musculoskelet Disord*, 2008, 9: 95.
13. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и соавт. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2015. 36 с.
14. Helin-Salmivaara A et al. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: A case-control study in a general population. *Scand J Gastroenterology*, 2007, 428: 923-932.
15. Jordan KM, Arden NK, Doherty M. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*, 2003, 62: 1145-1155.
16. Hochberg MC, Altman RD, April KT et al. American College of Rheumatology 2012 recommendation for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res*, 2012, 64: 465-474.
17. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis Cartilage*, 2007, 15: 981-1000.
18. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008, 16: 137-62.
19. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al. OARSI recommendation for the management of hip and knee osteoarthritis, part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010, 18: 476-499.
20. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC et al. OARSI Guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, 22: 363-388.
21. Bruyere O, Cooper CC, Pelletier J-P et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Sem Arthr Rheum*, 2014, 44: 252-263.

22. Bannuri RR, Dasi UR, McAlindon TE. Reassessing the role of acetaminophen in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthr Cartilage*, 2010, 18(Suppl. 2): S250.
23. Herrero-Beaumont G, Ivorra JA, Del Carmen Trabado M, et al. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthr Rheum*, 2007, 56: 555-67.
24. Rahme E, Barcum A, Nedjar H et al. Hospitalization for upper and lower GI events associated with traditional NSAIDs and acetaminophen among the elderly in Quebec. Canada Hospitalization Risk for upper and lower GI events with NSAID and acetaminophen use. *American J Gastroent*, 2008, 103: 872-882.
25. Curhan GC, Knight EL, Rosner B et al. Lifetime nonnarcotic analgesic use and decline in renal function in women. *Arc Intern Med*, 2004, 164: 1519-1524.
26. Forman JP, Rimm EB, Curhan GC. Frequency of analgesic use and risk of hypertension among men. *Arch Intern Med*, 2007, 167: 394-399.
27. Curhan GC, Willett WC, Rosner B, Stampfer MJ. Frequency of analgesic use and risk of hypertension in younger women. *Arc Intern Med*, 2002, 162: 2204-2208.
28. Roberts E, Delgado V, Nunes S, et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75: 552-559.
29. Delafuente JC. Glucosamine in the treatment of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 2000, 26: 1-11.
30. Hout JB, McMillan R et al. Effect of treatment of glucosamine hydrochloride in the treatment of pain in osteoarthritis of the knee. *J Rheum*, 1998, 25(suppl. 52): 8.
31. Mazieres B, Combe B, Phan Van V, et al. Chondroitin sulfate in osteoarthritis of the knee: a prospective, double blind, placebo controlled multicenter clinical study. *J Rheum*, 2001, 28: 173-181.
32. Hochberg MC, Zhan M, Langenberg P. The rate of decline of joint space width in patients with osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of chondroitin sulfate. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24: 3029-3035.
33. Kahan A, Uebelhart D, DeVathaire F, Delmas PD, Reginster JY. Long-term effects of chondroitin 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthr Rheum*, 2009, 60: 524-533.
34. Wildi IM, Raynaud JP, Martel-Pelletier J, et al. Chondroitin sulfate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70: 982-989.
35. Reginster JY, Deroisy R, Rovati IC et al. Long-term effects of glucosamine sulfate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*, 2001, 367: 251-256.
36. Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med*, 2002, 162: 2113-2123.
37. Wandel S, Juni P, Tendal B et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *Br Med J*, 2010, 341: 4675.
38. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA*, 2000, 283: 1469-1475.
39. Leeb BF, Schweitzer H, Montag K, Smolen JS. A meta-analysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol*, 2000, 27: 205-211.
40. Richy F, Bruyere O, Ethgen O. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. *Arch Intern Med*, 2003, 163: 1514-1522.
41. Lippiello L, Woodword J, Karpman D et al. Beneficial effect of cartilage structure modifying agents tested in chondrocyte and rabbit instability model osteoarthritis. *Arthr Rheum*, 1999, Suppl. 42: 256.
42. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*, 2006 Feb 23, 354(8): 795-808.
43. Hochberg M, Martel-Pelletier J, Monfort J et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine is comparable to celecoxib for painful knee osteoarthritis. Results from multicenter, randomized, double-blind, phase IV non-inferiority trial. *Arthr Rheum*, 2014, 66(Suppl): S971.
44. Fransen M, Agaliotis M, Nairn L, et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(0): 1-8. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203954.
45. Martin-Pelletier J, Roubille C, Abram F et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74: 547-556.
46. Алексеева Л.И. Рекомендации по лечению остеоартроза. Сайт ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой: www.rheumatalog.ru.
47. Чичасова Н.В., Алексеева Л.И., Беневоленская Л.И. и др. Новое направление в лечении остеоартроза – комбинированная терапия хондроитин сульфатом и глюкозамином гидрохлоридом (препарат Артра). *PMЖ*, 2004, 12(23): 1337-1341.
48. Алексеева Л.И., Чичасова Н.В., Мендель О.И. Результаты применения препарата Артра при гонартрозе. *Научно-практическая ревматология*, 2004, 2: 45-47.
49. Чичасова Н.В., Алексеева Л.И., Мендель О.И. и соавт. Рациональный выбор базисной терапии при остеоартрозе. Результат открытого рандомизированного многоцентрового исследования препарата Артра в России. *PMЖ*, 2005, 13(24): 1637-1640.
50. Алексеева Л.И., Чичасова Н.В., Беневоленская Л.И., Насонов Е.Л., Мендель О.И. Комбинированный препарат «Артра» в лечении остеоартроза. *Тер. архив*, 2005, 11: 69-74.
51. Singh G, Alekseeva L, Alekseev V et al. Combination treatment with glucosamine-chondroitin sulfate reduces pain, disability and NSAID consumption in patients with chronic low back pain: final results from a large, community-based, pilot, open prospective interventional study. *Ann Rheum Dis*, 2013, 73: THU0341.
52. Pincus T, Sokka T. Abstract presented during the American College of Rheumatology 2005 Scientific Sessions. San Diego, California.
53. Warkman JC. Nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk: are they safe? *Ann. Rharmacother.*, 2007, 41: 1163-1173.
54. Савенков М.П., Бродская С.А., Иванов С.Н., Судакова Н.И. Влияние нестероидных противовоспалительных средств на антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. *PMЖ*, 2003, 19: 1056-1059.
55. Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients. *Arch. Int. Med.*, 2000, 160: 777-784.
56. Harley C, Wagner S. The prevalence of cardiovascular risk factors in patients prescribing anti-inflammatory drugs: data from managed care. *Clin Ther*, 2003, 25: 139-149.
57. Herrero-Besumont G. Chondroitin sulfate: new aspects of action. OARSI, Sept. 2008, Roma, Italy.
58. Uwe S. Anti-inflammatory intervention of NF-kB signaling. Potential applications and risks. *Biochem Pharmacol*, 2008, 75: 1567-1579.
59. Верткин А.Л., Алексеева Л.И., Наймов А.В. и др. Остеоартроз в практике врача-терапевта. *PMЖ*, 2008, 16(7): 476-480.
60. Hashimoto S, Takahashi K, Amiel D et al. Chondrocyte apoptosis and nitric oxide production in experimentally induced osteoarthritis. *Arthr. Rheum.*, 1998, 41: 1266-1274.
61. Wallace JL, Miller MJ. Nitric oxide in mucosal defense: a little goes a long way. *Gastroenterology*, 2000, 119: 512-520.
62. Hink U, Mollnau H et al. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circ. Res.*, 2001, 88: E14-22.
63. Stroes E, de Bruin T, de Valk H et al. NO activity in familial combined hyperlipidemia: potential role of cholesterol remnants. *Cardiovasc Res*, 1997, 36: 445-452.
64. Landmesser U, Dikalov S, Price SR et al. Oxidation of tetrahydrobiopterin leads to uncoupling of endothelial cell nitric oxide synthetase in hypertension. *J Clin Invest*, 2003, 111: 1201-1209.
65. Conrozier T. Death of articular chondrocytes. Mechanisms and protection. *Pres Med*, 1998, 21: 1859-1861.
66. Yudoh K, van Trieu N, Nakamura H et al. Potential involvement of oxidative stress in cartilage senescence and development of osteoarthritis: oxidative stress induced chondrocyte telomere instability and downregulation of chondrocyte function. *Arthr Res Ther*, 2005, 7: R380-391.
67. Kim YH. The anti-inflammatory effects of methylsulfonylmethane on lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in murine macrophages. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32: 651-656.
68. Kim LS, Axelrod LJ, Howard P, Buratovich N and Waters RF. Efficacy of methylsulfonylmethane (MSM) in osteoarthritis pain of the knee: a pilot clinical trial. *Osteoarthritis Cartilage*, 2006, 14: 286-294.
69. Pagonis TA, Givissis PA, Kritis AC, Christodoulou AC. The Effect of methylsulfonylmethane on Osteoarthritic Large Joints and Mobility. *Int Journal of Orthopedics*, 2014, 23(1): 19-24.
70. Usha PR, Naidu MUR. Randomised, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of Oral Glucosamine, Methylsulfonylmethane and their Combination in Osteoarthritis. *Clin Drug Invest*, 2004, 24(6): 353-363.
71. Balogh L, Polyak A, Mathe D et al. Absorption, uptake and tissue affinity of high-molecular-weight hyaluronan after oral administration in rats and dogs. *J Agric Food Chem*, 2009, 56: 10582-10593.
72. Kalman D S, Heime M, Valdeon A et al. Effect of a natural extract of chicken combs with a high content of hyaluronic acid (Hyal-Joint) on pain relief and quality of life in subjects with knee osteoarthritis: a pilot randomized double-blind placebo-controlled trial. *Nutr J*, 2008, 7: 3.
73. Tashiro T, Seino S, Sato T et al. Oral administration of polymer hyaluronic acid alleviates symptoms of knee osteoarthritis: a double-blind, placebo-controlled study over a 12-month period. *Scien World Journal*, 2012, article ID 167928.
74. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Кашеварова Н.Г., Пьяных С.Е. Новые возможности в терапии остеоартроза. *Справочник поликлинического врача*, 2015, 8: 4-7.

ВАКЦИНАЦИЯ В РЕВМАТОЛОГИИ:

ЭВОЛЮЦИЯ ВЗГЛЯДОВ НА ПРОБЛЕМУ

В современной ревматологии несомненного внимания заслуживает проблема коморбидных инфекций, формирование которых обусловлено как самим ревматическим заболеванием (РЗ), так и необходимостью применения препаратов с иммуносупрессивным действием. Многочисленные проблемы, обусловленные инфекциями в ревматологии и иных отраслях клинической медицины, нельзя решить только путем использования большого количества антиинфекционных препаратов, которые доступны на сегодняшний день. Следовательно, в ближайшей перспективе важная роль будет отведена созданию, совершенствованию и быстрому (по возможности) внедрению в клиническую практику вакцин различной направленности. В данном обзоре рассмотрены вопросы, касающиеся применения вакцин против гриппа и пневмококковой инфекции у больных РЗ, а также сформулированы перспективы дальнейшего внедрения вакцинопрофилактики в ревматологии.

Ключевые слова: ревматические заболевания, коморбидные инфекции, пневмонии, грипп, вакцинация.

B.S. BELOV, MD, M.S. NAUMTSEVA, MD, G.M. TARASOVA, PhD in Medicine

Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow

VACCINATION IN RHEUMATOLOGY: EVOLUTION OF VIEWS ON THE PROBLEM

In the present-day rheumatology, comorbid infections represent a relevant issue; their formation is caused both by the rheumatic disease (RD) and the need to use drugs with immunosuppressive action. Numerous problems caused by infections in rheumatology and other branches of clinical medicine can not be solved only by using a large number of anti-infective drugs that are available today. Therefore, in the near future, a critical role will belong to the development, improvement and prompt (if possible) introduction of various vaccines into clinical practice. The current review touches upon questions relating to the use of vaccines against influenza and pneumococcal infections in patients with RD, and formulates the prospects for further implementation of vaccination in rheumatology.

Keywords: rheumatic disorders, comorbid infections, pneumonia, influenza, vaccination.

На протяжении всей истории человечества инфекционные болезни являлись наибольшей угрозой здоровью и жизни людей. Эпидемии буквально опустошали города и страны в древние времена и ставили на грань вымирания целые народы. Люди испытывали панический страх перед возникновением и распространением тех или иных эпидемий. Именно этим страхом были обусловлены предпринимаемые людьми особые меры (сжигание трупов умерших, их одежды и жилища, «закрытие» городов и т. д.), которые, по сути, явились прообразом противоэпидемических мер, применяемых в современных условиях.

В ушедшем в историю XX в. была развернута беспрецедентно активная борьба с инфекционными заболеваниями. Он принес целую серию блестящих открытий и достижений в данной области. Однако в наступившем XXI в. общемедицинская и социальная значимость инфекционных болезней сохраняются по-прежнему. Как свидетельствуют данные Всемирной организации здравоохранения, с инфекционными и паразитарными заболеваниями связана четвертая часть летальных исходов во всем мире. Данный показатель увеличивается до 35% при учете роли инфекций в неинфекционных клиниках. Нарастающее количество новых, неизвестных ранее инфекционных болезней, возрождение считавшихся ликвидированными нозологий, установление инфекци-

онной этиологии целого ряда заболеваний – все это стало предметом повседневного внимания врачей различного профиля, включая ревматологов. Процесс эволюции инфекционной патологии открывает новые аспекты рассматриваемой проблемы, что требует пересмотра ранее существовавших подходов к диагностике, лечению и профилактике.

Несомненного внимания в современной ревматологии заслуживает проблема коморбидных инфекций (КИ), формирование которых обусловлено как самим ревматическим заболеванием (РЗ), так и необходимостью применения препаратов с иммуносупрессивным действием. КИ существенно влияют на морбидность и летальность, особенно при системных заболеваниях соединительной ткани. На протяжении последних 40 лет известно о высокой частоте КИ, которые осложняют течение ревматоидного артрита (РА). При этом КИ развиваются в 1,5 раза чаще у пациентов с РА по сравнению с популяцией и занимают второе место (после активности болезни) в ряду причин летальных исходов у этих больных [1].

Последние десятилетия ознаменовались существенными изменениями в ревматологии, обусловленными, главным образом, активным и нарастающим внедрением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в клиническую практику. Однако накопление мирового

клинического опыта позволило констатировать, что применение данных лекарственных средств сопровождается увеличением риска развития инфекционных осложнений различной этиологии и локализации. На сегодняшний день повышенный риск развития КИ относится к нежелательным явлениям, специфичным для всех ГИБП.

В структуре инфекционных осложнений среди больных РЗ лидирующее место занимают пневмонии (Пн), на долю которых приходится 22–67% случаев [2–4]. В ретроспективном когортном исследовании, выполненном в Великобритании, показано значимое нарастание риска инвазивной пневмококковой инфекции (включая Пн) среди стационарного контингента больных РА (отношение шансов (ОШ) 2,47; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,41–2,52), системной красной волчанки (СКВ) (ОШ 5,0; 95% ДИ 4,6–5,4), узелкового полиартериита (ОШ 5,0; 95% ДИ 4,0–6,0), системной склеродермии (ОШ 4,2; 95% ДИ 3,8–4,7), синдрома Шегрена (ОШ 3,2; 95% ДИ 2,9–3,5), анкилозирующего спондилита (ОШ 1,96; 95% ДИ 1,07–3,3) [5].

Частота Пн у больных РА составляет 2,4–8,3%, или 5,9–17 случаев на 1 000 пациенто-лет. В исследовании, выполненном в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой, в качестве факторов риска развития Пн у пациентов с РА фигурировали следующие показатели: высокая активность воспалительного процесса (ОШ 15,5; 95% ДИ 5,3–45,1; $p < 0,001$), наличие хронических заболеваний легких (ОШ 7,4; 95% ДИ 1,4–39,9; $p = 0,01$), отсутствие приема БПВП (ОШ 5,6; 95% ДИ 2,3–14,1; $p < 0,001$) и применение ГК в качестве монотерапии (ОШ 6,4; 95% ДИ 1,8–23,1; $p = 0,005$). Следует отметить, что при сочетании первого и третьего факторов риск развития Пн нарастал до 19,3 [6]. Летальность от Пн среди больных РЗ в целом колеблется от 11 до 22%, при РА – 8–22% [7, 8].

Многочисленные проблемы, обусловленные как Пн, так и инфекциями в целом, в ревматологии и иных отраслях клинической медицины нельзя решить только путем использования большого количества антиинфекционных препаратов, которые доступны на сегодняшний день. Следовательно, в ближайшей перспективе важная роль будет отведена созданию, совершенствованию и быстрому (по возможности) внедрению в клиническую практику вакцин различной направленности.

Коморбидные инфекции существенно влияют на морбидность и летальность, особенно при системных заболеваниях соединительной ткани

История свидетельствует о том, что вакцинация представляет собой один из наиболее эффективных методов предупреждения инфекций и принадлежит к важнейшим достижениям медицинской науки XX в. Однако, по мнению многих практикующих врачей, наличие большинства хронических заболеваний, в первую очередь аутоиммунного генеза, рассматривается как противопоказание для иммунизации.

Главными вопросами, сдерживающими до последнего времени широкое применение вакцинации у больных ревматологического профиля, были следующие:

1. Возможно ли ослабление иммунного ответа на вакцину под влиянием механизмов, обуславливающих повышенную восприимчивость больных РЗ к инфекциям?
2. Не может ли активация иммунной системы, вызванная вакцинацией, привести к возникновению заболевания аутоиммунной природы или обострению уже имеющегося РЗ?

Накопление мирового клинического опыта позволило констатировать, что применение генно-инженерных биологических препаратов сопровождается увеличением риска развития инфекционных осложнений различной этиологии и локализации

В течение многих десятилетий утверждали, что ответной реакцией на вакцинацию в условиях длительной моноклональной активации иммунокомпетентных клеток могут быть разнообразные нарушения в работе механизмов, которые являются ответственными за иммунологическую толерантность к аутологичным структурам макроорганизма. Поэтому вакцинация – замечательный подарок человечеству от Эдварда Дженнера и Луи Пастера – длительное время рассматривалась как своего рода троянский конь.

Авторами своеобразного аудита, выполненного в Великобритании и Франции, показано, что доля больных РЗ, охваченных вакцинацией против пневмококковой инфекции и гриппа, была крайне низкой (субоптимальной) и составила 37 и 28% соответственно [9, 10]. В международном одномоментном исследовании COMORA, которое включало более 4 500 больных РА, эти показатели были еще ниже – 25,3 и 17,2% соответственно [11]. Полагают, что отсутствие рекомендаций лечащих врачей является ведущей причиной низкого охвата вакцинацией ревматологических пациентов [9].

На сегодняшний день механизмы формирования поствакцинальных аутоиммунных заболеваний полностью не раскрыты. По мнению отдельных исследователей, предположительными «виновниками» упомянутого процесса могут быть содержащиеся в вакцинах адъюванты и микробные агенты [12, 13]. При этом ведущая роль в развитии аутоиммунных реакций в ответ на действие инфектогена отводится феномену антигенной (или молекулярной) мимикрии. Сущность данного феномена заключается в том, что если у компонентов вакцины и макроорганизма имеются общие антигенные детерминанты, то инициируемый иммунный ответ может в результате привести к формированию перекрестных реакций с подобными аутоантигенами тканей, поражаемых у человека. Отличительной особенностью данного феномена является сохранность аутоиммунных реакций даже после того, как возбудитель и его антигены будут удалены из макро-

организма. Предполагается, что в развитии данного эффекта задействованы изменение антигенной структуры белковых молекул «хозяина», экспрессия «спящего» гена, высвобождение из клеток неизмененного белка в большом количестве (вирусопосредованная токсичность), высокая локальная концентрация цитокинов. Указанные механизмы способны предопределить аутоиммунный процесс как в сочетании, так и по отдельности.

По мнению некоторых авторов, проведение массовой вакцинации привело к снижению частоты инфекционных болезней, и, следовательно, произошло переключение с Th2-обусловленного аутоиммунитета на Th1-иммунный ответ. Это и явилось причиной нарастания аутоиммунной патологии [14]. Однако имеющиеся в литературе публикации позволяют говорить об отсутствии какого-либо существенного отрицательного влияния вакцинации на активность воспалительного процесса и характер течения РЗ.

Как отмечалось выше, инфекции дыхательных путей являются наиболее значимыми в плане морбидности и летальности у пациентов с РЗ. Этим обстоятельством объясняется факт преимущественного изучения эффективности и переносимости вакцин, действие которых направлено на предупреждение инфекций указанной локализации при РЗ. В конце 1970-х гг. в ходе Национальной программы по иммунизации против гриппа, проводимой в США, были выполнены аналогичные по дизайну исследования [15, 16]. Целью этих работ была оценка эффективности и безопасности моно- и бивалентной вакцин против гриппа у пациентов с СКВ в неактивной фазе заболевания. Высокая иммуногенность вакцины была продемонстрирована у подавляющего числа больных, показатели сероконверсии не отличались от таковых в контрольной группе (КГ). У четырех из 125 больных СКВ (3,2%), получивших вакцину, и у одного из 21 пациента без вакцинации (4,8%) наблюдали обострение заболевания.

В 1984 г. была продемонстрирована серологическая безопасность (отсутствие поствакцинальной поликлональной В-клеточной активации) 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины у 18 пациентов с СКВ. При этом частота позитивного ответа на вакцину у больных была сопоставима с таковой у лиц КГ – 83 и 100% соответственно [17].

После иммунизации указанной вакциной 73 больных СКВ возрастание титров специфического антипневмококкового IgG в два раза и более отмечено в 85,7% случаев. При дальнейшем наблюдении в течение трех месяцев случаи обострения заболевания или какие-либо другие нежелательные явления не зарегистрированы [18].

В редакционной статье журнала «Journal of Rheumatology» профессор из Мексики U. Mercado отмечает, что «...безопасность и иммуногенность вакцин против пневмококка и вируса гриппа, о которых впервые сообщалось в конце 1970-х гг., теперь при СКВ подтверждена. Доказательств обострения болезни не получено. У больных СКВ формируются протективные антитела, несмотря на активность болезни и применение иммуносупрессо-

ров. Интересно, что гуморальный иммунный ответ на эти вакцины является антиген-специфическим и не зависит от продукции анти-ДНК-антител, а индукция аутоиммунного феномена является редким событием» [19].

В настоящее время идет активное изучение иммуногенности и безопасности вакцинации у пациентов с РА, которые получают терапию базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и ГИБП.

Наличие большинства хронических заболеваний, в первую очередь аутоиммунного генеза, рассматривается как противопоказание для иммунизации

В ходе многоцентрового двойного слепого исследования протективный уровень антител, который определяли после введения вакцины против гриппа у больных РА, получавших терапию адалимумабом, был аналогичен таковому в плацебо-контроле (98 и 94,55% соответственно). Этими же авторами показано, что протективные уровни антител после введения 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины в указанных группах значимо не различались (85,9 и 81,7% соответственно) [20].

В исследовании M. Kapetanovic и соавт., которое включало 149 больных РА, постиммунизационный ответ был более выражен среди пациентов, находившихся на лечении биологическими препаратами (инфликсимаб, этанерцепт), по сравнению с группами, которые получали комбинированную терапию ($p = 0,037$) или метотрексатом (МТ) в отдельности ($p < 0,001$) [21].

Сравнительное исследование японских авторов, включавшее 190 больных РА, было посвящено изучению иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины. Среди больных, получавших тоцилизумаб (ТЦЗ), показатели поствакцинального ответа были аналогичны таковым в контроле. В то же время МТ оказывал значимое ингибирующее влияние на поствакцинальный ответ ($p = 0,009$). В большинстве случаев переносимость вакцины была хорошей, у 12 больных наблюдали слабовыраженные постинъекционные локальные реакции [22].

По данным исследования VISARA, положительный гуморальный ответ на 23-валентную пневмококковую вакцину наблюдали в 60% случаев среди больных РА, которые получали комбинированное лечение ТЦЗ и МТ, и 71% – при монотерапии МТ. Учитывая полученные результаты, авторами рекомендуется иммунизация вышеназванной вакциной до начала лечения ТЦЗ [23].

В ходе многоцентрового контролируемого сравнительного исследования С. О. Bingham и соавт. сравнивали иммуногенность и безопасность столбнячного анатоксина (Т-клеточно-зависимый антиген) и 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины (Т-независимый антиген) у больных РА, которые получали ритуксимаб (РТМ) в сочетании с МТ или МТ в отдельности (КГ). Иммунизацию вышеназванными вакцинами осуществляли через шесть и семь месяцев соответственно от начала терапии РТМ. В

обеих группах наблюдали аналогичный ответ после введения противостолбнячной вакцины. В то же время в группе больных, получавших РТМ, спустя четыре недели после иммунизации доля пациентов с поствакцинальным ответом к каждому из 12 серотипов пневмококка была значительно снижена. У этих же больных отмечали снижение поствакцинального ответа на определенное количество серотипов пневмококка и постиммунизационных средних геометрических титров антипневмококкового IgG при сопоставлении с больными, получавшими МТ в отдельности. Обострение РА или развитие серьезных инфекций не отмечены ни в одном случае [24]. Выраженное ингибирующее влияние РТМ в отношении гуморального ответа на пневмококковую вакцину отмечают и другие исследователи [25, 26]. Авторы едины в мнении о том, что у больных РА, получающих терапию РТМ, вакцинация против пневмококковой инфекции рассматривается как безопасная, однако в целях повышения постиммунизационного ответа ее следует выполнять перед началом анти-В-клеточной терапии.

Эффективность и безопасность пневмококковой вакцины изучали в рамках исследования ARRIVE у 21 больного РА, которые получали абатацепт (АБЦ) в дозе 10 мг/кг в комбинации с МТ. Иммунизацию осуществляли за семь дней до очередного введения АБЦ. Через один месяц после вакцинации позитивный ответ на ≥ 1 серотип вакцины наблюдали у 81% больных, ≥ 2 – у 71%, ≥ 3 – у 48%, ≥ 4 – у 33% [27]. Шведские авторы также отмечают ингибирующее влияние АБЦ на гуморальный поствакцинальный ответ. Эксперты Французского общества ревматологов полагают, что временное прекращение терапии АБЦ за три месяца до любой вакцинации является оптимальным вариантом. Однако при наличии явной необходимости иммунизацию инактивированными вакцинами можно выполнить в любое время [28].

K. Winthrop и соавт. изучали влияние тофацитиниба (ТОФА) (10 мг 2 р/сут) на гуморальный ответ после иммунизации 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной у больных РА. В группе «наивных» (т. е. не получавших препарат ранее) больных, вакцинированных на 28-й день от начала лечения ТОФА, уровни АТ, определяемые через 35 дней после вакцинации, были ниже, чем в контроле (45,1 и 68,4% соответственно). Одновременное применение МТ понижало долю «ответчиков» на вакцину до 31,6% (в контроле – 61,8%). В группах больных, которые были вакцинированы на фоне продолжающейся терапии ТОФА или после двухнедельного перерыва в приеме препарата, указанные показатели составили 75 и 84,6% соответственно, а с учетом приема МТ – 65,5 и 80% соответственно. Отмечая существенное ингибирующее влияние исследуемого препарата (особенно в сочетании с МТ) на поствакцинальный гуморальный ответ, авторы подчеркивают целесообразность назначения пневмококковой вакцины до начала лечения ТОФА [29].

Абсолютное большинство исследований по оценке иммуногенности различных вакцин являются краткосрочными (один-три месяца). В то же время представляется

несомненно важным оценить продолжительность протективного поствакцинального ответа на протяжении более длительного времени для решения вопроса о сроках ревакцинации. В работе шведских исследователей проанализированы данные по иммуногенности 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины у 163 больных РА, получавших различные схемы терапии. Через полтора года после вакцинации протективные уровни АТ сохранялись у 40% больных РА, получавших лечение МТ, 32% – ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (иФНО- α), 20% – МТ + иФНО- α . В качестве факторов риска быстрого снижения уровней поствакцинальных антител выделены длительность болезни ($p = 0,011$), индекс HAQ ($p = 0,02$), низкий исходный уровень АТ ($p < 0,001$), а также применение иФНО- α ($p = 0,024$). Авторами высказывается предположение о целесообразности более ранних сроков пневмококковой ревакцинации больных РА по сравнению с общей популяцией (в последнем случае – пять лет) [30]. Однако, во-первых, эти данные нуждаются в подтверждении в рамках других исследований. Во-вторых, на сегодняшний день неизвестно, в какой степени показатели иммуногенности коррелируют с клинической эффективностью вакцин у больных РЗ в целом и РА в частности. В-третьих, показано, что корреляции между уровнем поствакцинальных антител и защитой от пневмококковых инфекций значительно варьируют в различных популяциях в зависимости от серотипов возбудителя и локализации инфекций [31].

Ведущая роль в развитии аутоиммунных реакций в ответ на действие инфектогена отводится феномену антигенной (или молекулярной) мимикрии. Отличительной особенностью данного феномена является сохранность аутоиммунных реакций даже после того, как возбудитель и его антигены будут удалены из макроорганизма

В 2011 г. Европейская антиревматическая лига (EULAR) опубликовала рекомендации по вакцинации больных с аутоиммунными воспалительными ревматическими заболеваниями (АВРЗ), которые были подготовлены с учетом результатов клинических исследований и мнения экспертов. Согласно преамбуле, эффективность вакцины трактуется как ее способность генерировать или усиливать протективный иммунный ответ макроорганизма. Однако, по мнению авторов, истинная клиническая эффективность не всегда коррелирует с иммунным ответом *in vitro*. Этот факт следует учитывать при интерпретации данных научной литературы.

Эксперты EULAR настоятельно рекомендуют проводить иммунизацию вакцинами против гриппа и пневмококковой инфекции всем пациентам с АВРЗ вследствие высокого риска летальных исходов, обусловленных инфекционной патологией дыхательных путей. При этом вакцинация показана даже больным с ожидаемым субоптимальным ответом [32].

Ряд авторов полагает, что вакцинацию у больных РЗ следует выполнять до назначения ГИБП с целью достижения оптимального постиммунизационного ответа. По мнению экспертов EULAR, проведение вакцинации возможно на фоне лечения как БПВП, так и ингибиторами фактора некроза опухоли- α (иФНО- α). Однако, как уже указывалось, больные АВРЗ, которые являются кандидатами для терапии РТМ, должны быть провакцинированы до начала лечения. Если такая терапия уже проводится, то вакцинировать больного следует по меньшей мере через шесть месяцев от начала анти-В-клеточной терапии, но не ранее чем за четыре недели до следующего курса [33].

В настоящее время безопасность противогриппозных и пневмококковых вакцин продемонстрирована при некоторых РЗ. В частности, в результате проведенного в Швеции эпидемиологического исследования EIRA не выявлено увеличения числа случаев развития или обострения РА (с включением как позитивных, так и негативных по антителам к циклическому цитруллиновому пептиду форм) на протяжении пятилетнего периода от момента иммунизации наиболее распространенными вакцинами. Авторы настоятельно подчеркивают необходимость довести до сведения работников здравоохранения полученные результаты с тем, чтобы инициировать проведение иммунизации больных РА в соответствии с национальными программами по вакцинации [34].

Эксперты EULAR настоятельно рекомендуют проводить иммунизацию вакцинами против гриппа и пневмококковой инфекции всем пациентам с аутоиммунными воспалительными ревматическими заболеваниями вследствие высокого риска летальных исходов, обусловленных инфекционной патологией дыхательных путей

Рабочая группа экспертов EULAR также предложила перспективный план работ по этой проблеме. В него включается формирование регистров вакцинированных больных АВРЗ с акцентом на эффективность и безопасность иммунизации, выполнение проспективных исследований, целью которых является изучение этиологии и частоты инфекций у этих больных, влияние инновационных методик на распространенность инфекций, которые могут быть предупреждены путем вакцинации и т. д. Представляют несомненный интерес разработка и внедрение в клиническую практику разнообразных схем антибиотикопрофилактики, действие которой будет направлено на дальнейшее снижение морбидности и летальности, ассоциированных с инфекцией у больных РЗ.

С учетом вышеизложенного существует настоятельная потребность в проведении подобных исследований в российской популяции пациентов. Однако в отечественной литературе до последнего времени имелись единичные подобные работы [6], которые были выполнены с привлечением лишь педиатрического контингента больных.

Результаты работ, выполняемых в НИИР им. В.А. Насоновой, позволяют сделать следующие выводы.

1. В ходе открытого проспективного сравнительного исследования, включавшего 110 испытуемых с годовым сроком наблюдения, проживающих на территории Российской Федерации, показана достаточная иммуногенность и высокая безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных РА. Это свидетельствует о возможности вакцинации пациентов с РА, находящихся на терапии БПВП, комбинированной терапии иФНО- α + БПВП, а также глюкокортикоидами (ГК).
2. У больных РА выявлена выраженная положительная иммунная реакция на изучаемую вакцину, заключающаяся в значимом нарастании уровней пневмококковых антител ($p < 0,05$) и коэффициента постиммунизационного ответа (КПО) ($p < 0,05$). Доля «ответчиков» на пневмококковую вакцину среди больных РА составила 61%, в контроле – 70%.
3. Применение МТ, лефлуномида и комбинированной терапии (иФНО- α + МТ) значимо не влияет на постиммунизационный ответ у больных РА. Частота «ответчиков» на вакцину к годовому сроку наблюдения составила 61, 65 и 70% соответственно.
4. Терапия ГК не оказывает негативного влияния на показатели поствакцинального иммунного ответа в течение 12 месяцев наблюдения. Коэффициенты постиммунизационного ответа среди больных РА, получавших терапию ГК и без таковой, значимо не различались ($3,47 \pm 0,78$ и $2,8 \pm 0,36$ соответственно, $p > 0,05$).
5. По данным моновариантного анализа, включавшего 21 признак, значимыми факторами риска негативного ответа на вакцину у больных РА через 12 месяцев наблюдения были отрицательные результаты на промежуточных этапах контроля через один месяц (ОШ 5,47; 95% ДИ 1,3–22,9) и через три месяца (ОШ 4,49; 95% ДИ 1,6–12,7).
6. У пациентов с РА отмечено благоприятное течение поствакцинального процесса: в 65% – бессимптомное, в 35% наблюдались общие реакции слабой и средней степени выраженности. Имевшие место типичные поствакцинальные реакции претерпели полное обратное развитие в течение суток без дополнительных мероприятий и не требовали изменения схем лечения РА.
7. Значимая положительная динамика индекса активности болезни DAS 28 у больных РА (4,32 и 3,31 при I и IV визитах соответственно, $p < 0,001$) свидетельствует об отсутствии негативного влияния вакцинации на активность болезни.
8. Преобладание больных РА со средней и высокой степенью активности (84,7%) на исходном этапе исследования и значимая положительная динамика индекса DAS 28 на фоне проводимой противоревматической терапии позволяют вести речь о безопасности вакцинации пациентов с РА с высокой и умеренной активностью процесса [35].

Таким образом, вопросы КИ при РЗ сохраняют свое значение по-прежнему. При этом весьма значимой, но

крайне мало разработанной и практически не получившей свое освещение в отечественной литературе представляется проблема Пн, которые лидируют в структуре серьезных КИ среди больных ревматологического круга. Исходя из вышеизложенного, крайне своевременно и необходимо выполнение на территории РФ единой научной программы, состоящей из серии исследовательских работ, затрагивающих различные стороны данной проблемы, в том числе эффективность и безопасность вакцинации с последующей подготовкой клинических рекомендаций по ведению этих больных. Данные литературы по указанной проблематике говорят о том, что вакцинация представляет собой мощнейший метод предупреждения инфекционных заболеваний, которые являются крайне важной проблемой для пациентов с РЗ. Вакцинация необходима даже для больных, у которых ожидается субоптимальный ответ. «Повышает вакцинация частоту аутоим-

мунных заболеваний или нет, каково влияние нарастающего числа схем вакцинации, иммунизация в различных возрастных группах, риски совпадающих во времени ассоциаций – это по-прежнему вопросы для обсуждения. В настоящее же время с целью устранения разногласий в медицинском обществе и средствах массовой информации необходимо придерживаться рекомендаций, обеспечивая строгий надзор за их выполнением и сообщая о возможных побочных эффектах» [36]. Несомненно, что в целях отработки более четких показаний для вакцинации, определения временных интервалов для ревакцинации, оценки эффективности и безопасности различных вакцин (в первую очередь против гриппа и пневмококковых), а также изучения влияния на результаты иммунизации различных антиревматических препаратов у больных РЗ необходимы дальнейшие многоцентровые крупномасштабные исследования [37, 38].



ЛИТЕРАТУРА

1. Ranjan P et al. Immunization in Patients with Rheumatic Diseases: A Practical Guide for General Practitioners. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2015, 9(5): OE01-OE04.
2. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, 46(7): 1157-1160.
3. Franklin J et al. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 2007, 66(3): 308-312.
4. Kroesen S et al. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-alpha therapy. *Rheumatology*, 2003, 42(5): 617-621.
5. Wotton CJ, Goldacre MJ. Risk of invasive pneumococcal disease in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record linkage cohort analyses. *Journal of epidemiology and community health*, 2012, 66(12): 1177-1181.
6. Костинов М.П., Тарасова А.А. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях. М.: МДВ, 2009. 252 с.
7. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, 46(7): 1157-1160.
8. Coyne P et al. Acute lower respiratory tract infections in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*, 2007, 34(9): 1832-1836.
9. Lanternier F et al. Low influenza-vaccination rate among adults receiving immunosuppressive therapy for systemic inflammatory disease. *Annals of the rheumatic diseases*, 2008, 67(7): 1047.
10. Pradeep J, Watts R, Clunie G. Audit on the uptake of influenza and pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 2007, 66(6): 837-838.
11. Dougados M et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Annals of the rheumatic diseases*, 2014, 73(1): 62-68.
12. Atzeni F et al. Long-term anti-TNF therapy and the risk of serious infections in a cohort of patients with rheumatoid arthritis: comparison of adalimumab, etanercept and infliximab in the GISEA registry. *Autoimmunity reviews*, 2012, 12(2): 225-229.
13. Kuroda Y et al. Autoimmunity induced by adjuvant hydrocarbon oil components of vaccine. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 2004, 58(5): 325-337.
14. Bach JF. Protective role of infections and vaccinations on autoimmune diseases. *Journal of autoimmunity*, 2001, 16(3): 347-353.
15. Brodman R et al. Influenza vaccine response in systemic lupus erythematosus. *Annals of internal medicine*, 1978, 88(6): 735-740.
16. Herron A et al. Influenza vaccination in patients with rheumatic diseases. Safety and efficacy. *Journal of the American Medical Association*, 1979, 242(1): 53-56.
17. Croft SM et al. Specific antibody response after in vivo antigenic stimulation in systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*, 1984, 11(2): 141-146.
18. Batafarano DF et al. Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunization. *Arthritis and rheumatism*, 1998, 41(10): 828-834.
19. Mercado U. Why have rheumatologists been reluctant to vaccinate patients with systemic lupus erythematosus? *The Journal of rheumatology*, 2006, 33(8): 1469-1471.
20. Kaine JL et al. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *The Journal of rheumatology*, 2007, 34(2): 272-279.
21. Kapetanovic MC et al. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2006, 45(1): 106-111.
22. Mori S et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Annals of the rheumatic diseases*, 2013, 72(8): 1362-1366.
23. Bingham CO 3rd et al. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA). *Annals of the rheumatic diseases*, 2015, 74(5): 818-822.
24. Burmester GR et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: safety comparison in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to nonbiologic or biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Arthritis and rheumatism*, 2013, 65(10 Suppl): 192.
25. Hua C et al. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor α , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis care and research*, 2014, 66(7): 1016-1026.
26. Kapetanovic MC et al. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis research and therapy*, 2013, 15(5): R171.
27. Schiff M et al. Response to pneumococcal vaccine in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-TNF therapy treated with abatacept in the arrive trial. *Annals of the rheumatic diseases*, 2007, 66(Suppl. II): 437.
28. Pham T et al. Abatacept therapy and safety management. *Joint, bone, spine: revue du rhumatisme*, 2009, 76(Suppl. 1): 3-84.
29. Winthrop KL et al. The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. <http://ard.bmj.com/content/early/2015/03/20/annrheumdis-2014-207191.full>.
30. Kapetanovic MC et al. Persistence of antibody response 1.5 years after vaccination using 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in patients with arthritis treated with different antirheumatic drugs. *Arthritis research and therapy*, 2013, 15(1): R1.
31. Plotkin SA. Correlates of protection induced by vaccination. *Clinical and vaccine immunology*, 2010, 17(7): 1055-1065.
32. Kavanaugh A. Infection prophylaxis in antirheumatic therapy: emphasis on vaccination. *Current opinion in rheumatology*, 2009, 21(4): 419-424.
33. Brezinschek HP et al. Immunization of patients with rheumatoid arthritis with antitumor necrosis factor alpha therapy and methotrexate. *Current opinion in rheumatology*, 2008, 20(3): 295-299.
34. Bengtsson C et al. Common vaccinations among adults do not increase the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Annals of the rheumatic diseases*, 2010, 69(10): 1831-1833.
35. Наумцева М.С. Оценка иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом. Автореферат дис. ... канд. мед. Москва, 2016, 22 стр.
36. Bijl M et al. Vaccination of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases requires careful benefit-risk assessment. *Autoimmunity reviews*, 2012, 11(8): 572-576.
37. Ferreira I, Isenberg D. Vaccines and biologics. *Annals of the rheumatic diseases*, 2014, 73(8): 1446-1454.
38. Perry LM, Winthrop KL, Curtis JR. Vaccinations for rheumatoid arthritis. *Current rheumatology reports*, 2014, 16(8): 431.

ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И РИСК ГИПОГЛИКЕМИИ

У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И ИШЕМИЧЕСКИМИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) отмечается активное течение атеросклероза, повышен риск инсульта и когнитивных нарушений. Роль в развитии когнитивного снижения может играть цереброваскулярная или нейродегенеративная патология, метаболические расстройства, гипогликемические эпизоды.

Цель работы: оценка показателей углеводного обмена и выявление гипогликемических состояний у пациентов с СД2 и ишемическими цереброваскулярными заболеваниями.

Материалы и методы. Обследовано 99 пациентов: 46 (46,5%) мужчин и 53 (53,5%) женщины, средний возраст $64 \pm 8,3$ лет. Из них 46 больных с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) и 53 – с перенесенным ишемическим инсультом.

Результаты. У пациентов отмечены когнитивные изменения. У всех больных имелись признаки атеросклероза магистральных артерий головы, выраженные стенозы отмечены у 42,4%, а множественные атеросклеротические изменения – у 39,4% больных. Длительность заболевания СД2 составила $8,4 \pm 6$ лет, HbA1c – $7,8 \pm 1,9\%$. Гипогликемии отмечены на фоне сахароснижающей терапии у 15% больных, у 7 из них – нераспознаваемые. У пациентов с гипогликемическими эпизодами длительность заболевания и частота снижения СКФ были значимо выше.

Выводы. Ишемические цереброваскулярные заболевания у больных СД2 протекают на фоне атеросклероза магистральных артерий головы, артериальной гипертензии, нарушения функции почек и сопровождаются риском ятрогенной гипогликемии. Гипогликемические состояния чаще развиваются при увеличении продолжительности заболевания СД2 и снижении скорости клубочковой фильтрации. Целесообразно регулярное определение глюкозы крови с целью уменьшения риска гипогликемических состояний.

Ключевые слова: сахарный диабет, ишемические цереброваскулярные заболевания, контроль гликемии.

K.V. ANTONOVA¹, PhD in medicine, M.M. TANASHYAN¹, MD, Professor, T.I. ROMANTSOVA², MD, O.V. LAGODA¹, PhD in medicine, A.A. SHABALINA¹

¹ The scientific center of neurology, Moscow

² Sechenov First Moscow State Medical University

CARBOHYDRATE METABOLISM AND HYPOGLYCEMIA RISK IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND ISCHEMIC CEREBROVASCULAR DISEASES

In patients with Type 2 diabetes mellitus 2 (DM2) the active course of atherosclerosis, increased risk of stroke and cognitive impairment are observed. The cerebrovascular or neurodegenerative disorders, metabolic disorders, hypoglycemic episodes can play the part in the development of cognitive impairment.

Objective: to evaluate carbohydrate metabolism and identification of hypoglycemic conditions for patients with T2DM and ischemic cerebrovascular disease.

Materials and methods. 99 patients were studied, among them 46 (46.5 per cent) men and 53 (53,5%) women, average age 64 ± 8.3 years. Of these 46 patients with dyscirculatory encephalopathy (DE) and 53 - with a history of ischemic stroke.

Results. Patients showed cognitive changes. All patients had evidence of atherosclerosis of the main arteries of the head, significant stenoses were observed in 42.4 per cent, and multiple atherosclerotic changes – 39.4% of the patients. The T2DM disease duration was 8.4 ± 6 years, HbA1c – a 7.8 ± 1.9 percent. Hypoglycemia is marked on the background antidiabetic therapy in 15% of patients, 7 of them are unrecognizable. In patients with hypoglycemic episodes of disease duration and frequency of reduced GFR was significantly higher.

Conclusions. Ischemic cerebrovascular disease in DM2 patients takes place on the background of atherosclerosis of the main arteries of the head, hypertension, renal dysfunction and are accompanied by the risk of iatrogenic hypoglycemia. Hypoglycemic states often develop with increasing duration of the disease of type 2 diabetes and reduction of the glomerular filtration rate. It is recommendable to regularly control blood glucose to reduce the risk of hypoglycemic conditions.

Keywords: diabetes mellitus, ischemic cerebrovascular disease, glycemic control.

Достижения современной ангионеврологии позволили уменьшить количество больных с развитием ургентных состояний, что явилось одной из причин роста в общей популяции лиц с различными проявлениями хронических цереброваскулярных заболеваний (ХЦВЗ), характеризующихся про-

грессирующим нарастанием неврологических и психических расстройств с развитием социальной дезадаптации и/или инвалидизации больного. Число пациентов с явлениями хронической ишемии мозга в нашей стране неуклонно растет, составляя не менее 700 на 100 тыс. населения [1]. Подтверждением сосудистого генеза ког-

нитивных расстройств, развивающихся при ишемических цереброваскулярных заболеваниях, служат изменения, выявляемые при магнитно-резонансной томографии головного мозга (МРТ): мелкие «немые» инфаркты, перивентрикулярный лейкоареоз и микрокровоизлияния.

В основе лакунарных инфарктов и лейкоареоза лежат одни и те же изменения микроциркуляторного русла. Микрокровоизлияния также часто являются признаками микроангиопатии. Они локализуются в глубоких отделах белого вещества и подкорковых ядрах. В основе их появления лежит амилоидоз и фибриноидный некроз сосудистой стенки. У больных с СД2 в сравнении с больными с другими факторами риска выявляется достоверно более выраженный лейкоареоз и выше частота лакунарных инфарктов. Данный факт свидетельствует о негативном влиянии хронической гипергликемии на состояние белого вещества полушарий большого мозга, что реализуется через механизмы как непосредственного повреждения вещества мозга, так и поражения сосудов [2, 3].

Атеросклероз артерий брахиоцефального ствола и церебральные микроангиопатии являются проявлением системного сосудистого повреждения при СД. Как показали результаты исследования, посвященного распространенности сосудистой патологии среди лиц с СД, цереброваскулярная патология выявляется в 14,6% случаев [4]. Длительное прогрессирующее течение атеросклеротического поражения сонных и позвоночных артерий приводит к нарастающей гипоперфузии головного мозга и, как следствие, развитию различных проявлений неврологической симптоматики [5]. Прогрессирование стеноза в артериях закономерно относится к одному из факторов риска развития инсульта [6]. При сравнительном анализе клинических данных и морфологической структуры атеросклеротических бляшек каротидного синуса (удаленных при каротидной эндартерэктомии) было установлено, что у пациентов с СД2 чаще развивается критический атеросклеротический стеноз и отмечается активное течение атеросклероза внутренней сонной артерии [7].

Подтверждением сосудистого генеза когнитивных расстройств, развивающихся при ишемических цереброваскулярных заболеваниях, служат изменения, выявляемые при магнитно-резонансной томографии головного мозга

Гипергликемия, безусловно, играет роль в развитии когнитивной дисфункции, но непосредственно с ней удается связать лишь умеренный, преимущественно нейродинамический, когнитивный дефицит [8]. Кроме того, показано, что повышение содержания конечных продуктов гликирования ассоциировано с развитием когнитивных нарушений [9]. По-видимому, большее значение в развитии когнитивного снижения может играть цереброваскулярная или нейродегенеративная патоло-

гия, ускоряемая метаболическими расстройствами, характерными для СД, а также гипогликемические эпизоды. Гипогликемия, в том числе связанная с передозировкой инсулина и оральных гипогликемических средств, – один из важнейших факторов, способствующих снижению внимания и скорости психомоторных процессов. Наличие эпизодов тяжелой гипогликемии (ниже 2,5 ммоль/л) существенно повышает риск развития деменции: при однократном эпизоде в 1,4 раза, а при повторных – в 2,4 раза [10].

Гипогликемия, в том числе связанная с передозировкой инсулина и оральных гипогликемических средств, – один из важнейших факторов, способствующих снижению внимания и скорости психомоторных процессов

С другой стороны, наличие цереброваскулярного заболевания, неврологического дефицита и нарушения в когнитивной сфере могут ухудшать возможности поддержания адекватного гликемического контроля.

Цель работы: оценка показателей углеводного обмена и выявление гипогликемических состояний у пациентов с СД2 и ишемическими цереброваскулярными заболеваниями с атеросклеротическим поражением сонных артерий.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В одномоментное когортное исследование включили 99 пациентов с ишемическими цереброваскулярными заболеваниями на фоне СД2, находившихся на лечении в ФГБНУ «Научный центр неврологии». В работе представлен анализ результатов комплексного обследования 46 (46,5%) мужчин и 53 (53,5 %) женщин, средний возраст пациентов составил $64 \pm 8,3$ (58–72) лет. Из них у 46 (46,5%) больных с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) и у 53 (53,55) больных с перенесенными нарушениями мозгового кровообращения по ишемическому типу один инсульт в анамнезе был отмечен у 37 (37,4%), а повторные острые нарушения мозгового кровообращения (НМК) – два и более – у 16 больных.

Все пациенты на момент включения в исследование находились вне острого периода ишемического инсульта (не менее полугода после перенесенного НМК). В исследование не включались больные, имевшие тяжелое психическое заболевание, требующее лечения в психиатрическом стационаре; хроническое или тяжелое инфекционное заболевание; онкологическое заболевание; печеночную недостаточность.

Всем пациентам проводились общесоматический и неврологический осмотр, общеклинические и биохимические исследования.

Для диагностики ожирения и определения его степени применяли индекс массы тела (ИМТ), индекс Кетле. По показателю ИМТ определяли степень ожирения согласно критериям ВОЗ 1997 г.

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов

Показатель	Пациенты с ЦВЗ и СД2 (n = 99)
Средний возраст, лет	64 ± 8,3
Пол • мужчины • женщины	46 (46,5%) 53 (53,5 %)
Клинические проявления цереброваскулярной недостаточности • ДЭ • НМК	46 (46,5%) 53 (53,5%)
ИМТ, кг/м ²	31,04 ± 5,5
Наличие АГ	99 (100%)
Курение	15,15%
Длительность заболевания СД2	8,4 ± 6 лет
HbA1c, %	7,8 ± 1,9
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	7,7 ± 2,5

Для оценки изменения вещества мозга больным выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) (Magnetom Symphony, Siemens). Для диагностики атеросклеротического поражения магистральных артерий головы цветное дуплексное сканирование (Toshiba Viamo) магистральных артерий головы (МАГ) с помощью линейного датчика частотой 5,5–12 МГц.

Исходя из основной цели исследования, у всех пациентов определялись следующие показатели: глюкоза (гексокиназным методом), гликированный гемоглобин (иммунотурбодиметрическим методом) на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i.

Всем пациентам выполнено исследование гликемии 4 раза в течение второго дня от поступления в стационар. Определение гликемии проводилось натощак, перед основными приемами пищи и на ночь (постабсорбтивный уровень глюкозы венозной крови). Все пациенты получали сахароснижающую терапию в виде таблетированных препаратов или препаратов инсулина в том режиме как и до госпитализации. После оценки показателей углеводного обмена проводилась коррекция указанной фармакотерапии при необходимости.

О функциональном состоянии почек судили по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), для расчета которой использовали формулу MDRD (мл/мин/1,73 м²), поскольку имеются сообщения о ее преимуществе у пациентов с избыточным весом и ожирением [11–13].

Для исследования состояния высших корковых функций были применены нейропсихологические тесты. Когнитивный статус оценивался по шкалам: краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) и Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA). Тест MoCA известен как более чувствительный при нарушениях, обусловленных инсультом и сосудистыми когнитивными расстройствами [14].

Статистический анализ проводился с использованием программы MS Excel (Microsoft), а математическая обработка – при помощи пакета программ STATISTICA 8,0. Итоговые значения приведены в формате $M \pm SD$ (среднее арифметическое $\pm$ среднее квадратическое отклонение). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

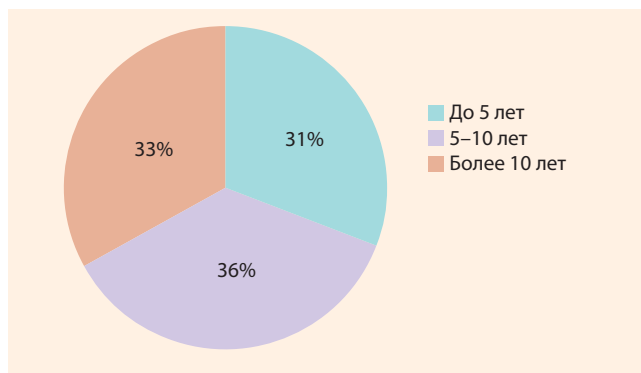
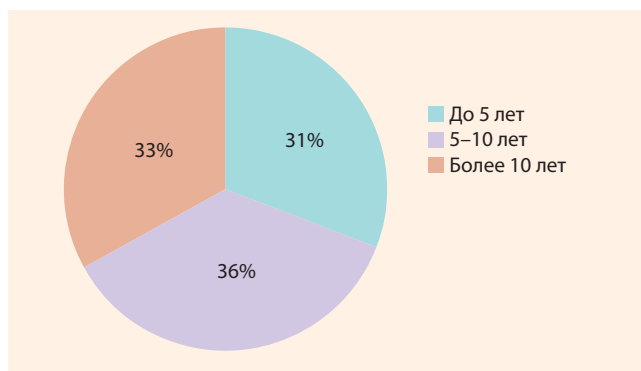
РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные параметры обследованных пациентов представлены в *таблице 1*.

Все пациенты имели избыточную массу тела или ожирение, ИМТ составил $31,04 \pm 5,5$ кг/м².

Оценка состояния когнитивных функций при включении в исследование выявила снижение памяти и динамики психической деятельности у обследованных. Так, легкое снижение отмечено у 34 (34,3%), когнитивные нарушения умеренной степени у 49 (49,5%) больных, а тяжелой степени – у 14 (14,1%) больных, у 3 пациентов данных для оценки было недостаточно.

Артериальная гипертензия (АГ) отмечалась у всех 99 (100%) больных. Только у 12% больных, по данным анамнеза, длительность АГ составила менее 10 лет, у остальных 77 (77,7%) больных длительность артериальной гипертензии составила от 10 до 36 лет.

Рисунок 1. Распределение пациентов по длительности заболевания СД2**Рисунок 2. Распределение больных по уровню HbA1c**

Положительно на вопрос о курении ответили 15 (15,15%) больных.

Длительность заболевания СД2 составила $8,4 \pm 6$ лет. При этом историю заболевания до 5 лет имел 31 (31,31%) больной, от 5 до 10 лет – 35 (35,35%) пациентов и более 10 лет – 33 (33,33%) больных (рис. 1). Выявлена прямая корреляция между длительностью анамнеза СД2 и артериальной гипертензией (коэффициент корреляции Спирмена = 0,35, $p = 0,000351$).

По мере увеличения длительности заболевания СД2 частота случаев оперативного лечения по поводу стенозирующего атеросклероза МАГ увеличивалась ($p < 0,05$)

Глюкоза плазмы натощак составила в среднем $7,7 \pm 2,5$ ммоль/л ($2,9-17,9$ ммоль/л).

Значения HbA1c в среднем составили $7,8\% \pm 1,9$ ($5,3-14,7\%$). Уровень HbA1c $< 6,5\%$ имел 21 (21,2%) больной, в диапазоне $6,5-6,9\%$ – 15 (15,1%), $7,0-7,9\%$ – 28 (28,3%), свыше 8% – 35 (35,3%) (рис. 2).

Пациенты получали следующие виды лечения: только диетотерапию – 5 (5,05%) больных, монотерапию метформином – 24 (24,24%), препараты ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа (ИДПП-4) в виде монотерапии или в сочетании с метформином – 11 (11,1%), препараты сульфонилмочевины (гликлазид, глибенкламид, глимепирид) в виде монотерапии или в сочетании с метформином – 44 (44,4%), инсулинотерапию в различных режимах, в т.ч. в сочетании с пероральными сахароснижающими препаратами, – 15 (15,2%) пациентов. Уровень HbA1c у больных на диетотерапии составил $6,5 \pm 1,4\%$, у получавших монотерапию метформином – $7,1 \pm 1,3\%$, препараты ИДПП-4 – $6,7 \pm 0,75\%$, ПСМ – $8,0 \pm 1,7\%$, инсулинотерапию $9,4 \pm 2,7\%$.

По результатам дуплексного сканирования магистральных артерий головы все пациенты имели атеросклеротические изменения: от утолщения комплекса интима-медиа до стенозирующего атеросклероза и развития окклюзии артерий. При этом 42 (42,4%) больных имели выраженные стенозы от 50% сужения просвета артерии до ее окклюзии. У большинства больных 75 (75,8%) отмечалось вовлечение более одного бассейна. Двухсторонние атеросклеротические изменения в каротидной системе выявлены у 36 (36,4%) и сочетанное поражение как каротидной системы, так и с вовлечением артерий вертебро-базилярной системы (множественные атеросклеротические изменения) – у 39 (39,4%) пациентов (табл. 2).

Значительные атеросклеротические поражения сосудов головы явились показанием для проведения ангиореconstructивных операций, которые были выполнены у 23 (23,2%) больных, при этом двукратное оперативное вмешательство выполнено 4 больным и по 1 пациенту перенесли такие операции 3 и 4 раза. По мере увеличения длительности заболевания СД2 частота случаев оперативного лечения по поводу стенозирующего атеросклероза МАГ увеличивалась ($p < 0,05$).

При определении гликемии в течение дня у 15 больных отмечены значения глюкозы крови $< 3,9$ ммоль/л. У 8 из них снижение гликемии сопровождалось неспецифическими жалобами на слабость и головокружение, 7 пациентов дополнительных жалоб не предъявляли (из них 2 пациента имели в том числе и речевые нарушения).

Необходимо отметить отсутствие тяжелых эпизодов гипогликемии. Гипогликемические состояния были ассоциированы с увеличением длительности заболевания СД2. Так, длительность СД2 у больных без отмеченных эпизодов гипогликемии составила 7,9 лет vs 11,3 лет у пациентов с гипогликемическими эпизодами ($p = 0,026$). Зависимость от возраста выявлена не была. Уровень HbA1c составил в среднем $7,56 \pm 2,13\%$ ($5,6-14,7\%$). При детализации проводимой терапии выявлено, что гипогликемические состояния отмечались у больных, в основном получавших препараты сульфонилмочевины – 11 (73,3) и инсулинотерапию – 4 (26,6%) пациента.

На основании проведенных расчетов скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у больных по группе в целом составила $68,2 \pm 15,6$ мл/мин/1,73 м². Так, СКФ в диапазоне $45-59$ мл/мин/1,73 м² была отмечена у 22 (22,2%) больных, а менее 45 мл/мин/1,73 м² – у 5 (5%) больных. При анализе результатов исследования почечной функции среди 15 больных, у которых были отмечены гипогликемические состояния, выявлено, что у 4 (26,6 %) СКФ была в диапазоне $45-59$ мл/мин/1,73 м² и у 2 (13%) – менее 45 мл/мин/1,73 м². Частота снижения СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² у больных с гипогликемическими состояниями была выше, чем у пациентов без зафиксированных эпизодов гипогликемии ($p < 0,005$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Наличие хронической сосудистой патологии мозга в сочетании с СД2 у пациента налагает на врача серьезную

Таблица 2. Распределение больных по степени и распространенности атеросклеротического поражения МАГ

Состояние МАГ	Больные СД2, %
Утолщение комплекса интима-медиа	8 (8,1%)
Наличие атеросклеротических бляшек, стеноз до 30%	20 (20,2%)
Наличие атеросклеротических бляшек, стеноз от 30% до 50%	29 (29,3%)
Наличие атеросклеротических бляшек, стеноз от 50% до 70%	16 (16,2%)
Стеноз более 70%	26 (26,3%)
Односторонние атеросклеротические изменения каротидной системы	21 (21,2%)
Двухсторонние атеросклеротические изменения каротидной системы	36 (36,4%)
Множественные изменения в обеих системах	39 (39,4%)

ответственность при подборе терапии. В процессе лечения таких больных приходится сталкиваться с целым рядом ограничений. На фоне снижения когнитивных функций и способности к самообслуживанию появляются затруднения при соблюдении терапевтических рекомендаций и, что наиболее опасно, неспособность адекватно оценить симптомы гипогликемии и самостоятельно принять меры для купирования, а при афазии – сообщить о своих ощущениях окружающим. Как и в целом для больных пожилого возраста, для пациентов с цереброваскулярными заболеваниями основополагающим является принцип «не навреди», т. е. необходимость минимизировать риск гипогликемии.

Частота снижения СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² у больных с гипогликемическими состояниями была выше, чем у пациентов без зафиксированных эпизодов гипогликемии ($p < 0,005$)

Важнейшей причиной цереброваскулярной патологии на сегодняшний день признается атеросклероз и его осложнения – атеростеноз, атеротромбоз, атеротромбоэмболия, обуславливающие развитие до 80% всей сосудистой патологии головного мозга. Длительное течение сахарного диабета способствует прогрессированию атеросклероза, развитию инсульта [15, 16] и необходимости проведения оперативного вмешательства для профилактики острых повторных эпизодов цереброваскулярных заболеваний.

Анализ показателей углеводного обмена у обследованных нами больных показал, что пациенты с СД2 и ЦВЗ имеют различные результаты лечения. При том что уровень HbA1c в среднем составил $7,8\% \pm 1,9$ (5,3–14,7%), достаточно низкие для этой возрастной группы значения HbA1c $< 6,5\%$ имели 21 (21,2%) больных, а существенно повышенные (более 8%) – 35 (35,3%) пациентов. Снижение гликемии от 3,9 ммоль/л в разное время суток отмечено у 15% пациентов, и только у половины из них были жалобы, которые могут быть расценены как симптомы гипогликемии. Надо отметить, что данные жалобы у пациента с наличием дисциркуляторной энцефалопатии могут быть ошибочно расценены как симптомы декомпенсации основного сосудистого заболевания и не связаны с принимаемыми сахароснижающими препаратами.

Как известно, диета играет важную роль в лечении СД2. Определенную роль в изменении уровня гликемии у пациентов, поступающих в стационар, могла сыграть смена привычного режима питания на госпитальный.

Снижение уровня глюкозы в крови имеет важное значение в возникновении нарушений функции центральной нервной системы. По-видимому, при недостаточном поступлении глюкозы головной мозг использует, кроме глюкозы, и эндогенный гликоген. Известно, что при развитии гипогликемии регистрируются разнообразные изменения на энцефалограмме (ЭЭГ) (хотя, по данным разных авторов, и отмечалось некоторое расхождение относительно пространственного расположения измене-

ний), которые сохраняются и после нормализации уровня глюкозы крови [17, 18]. Так, при снижении нормального уровня глюкозы в крови на ЭЭГ отмечается уменьшение выраженности альфа-ритма (замедление и снижение его амплитуды), усиление выраженности медленной активности в разных областях, причем наиболее выраженные изменения отмечаются в лобных отделах.

При детализации параметров обследованных нами пациентов, перенесших гипогликемический эпизод, было отмечено, что длительность заболевания была существенно выше, чем у больных без отмеченных гипогликемических состояний, и достигала в среднем 11 лет. В половине случаев у пациентов имели место нераспознаваемые гипогликемические состояния. Нежелательное снижение гликемии отмечено у больных, терапия которых включала препараты сульфонилмочевины и инсулинотерапию, а уровень HbA1c варьировал от 5,6 до 14,7%. Кроме того, у этих больных чаще отмечалось снижение скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин/1,73 м². По данным литературы, снижение СКФ, особенно в сочетании с пожилым возрастом, наличием артериальной гипертензии и СД, является риском сердечно-сосудистых заболеваний, из которых большинство (69%) являлось цереброваскулярными [19], что и отмечено у обследованных нами пациентов. Надо отметить, что в целом по группе обследованных больных СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² была выявлена у 27% пациентов, что требует особого внимания к этим больным, особенно при выборе сахароснижающей терапии.

При детализации параметров обследованных нами пациентов, перенесших гипогликемический эпизод, было отмечено, что длительность заболевания была существенно выше, чем у больных без отмеченных гипогликемических состояний, и достигала в среднем 11 лет

Таким образом, обследованные пациенты имели сочетанное мультисистемное поражение, проявляющееся в развитии ишемического поражения головного мозга, макроангиопатии – выраженного атеросклероза магистральных артерий головы и микрососудистого процесса на фоне СД2 и длительного течения артериальной гипертензии. У таких больных повышен риск не только сердечно-сосудистых заболеваний, но и гипогликемических состояний, в т. ч. и нераспознаваемых.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ишемические цереброваскулярные заболевания у пациентов с СД2 часто протекают на фоне выраженного и распространенного атеросклероза магистральных артерий головы, артериальной гипертензии и сопровождаются нарушением функции почек.

У пациентов с цереброваскулярными заболеваниями отмечаются неоднородные значения показателей углеводного обмена.

Риск гипогликемии, в т. ч. и нераспознаваемой, у больных с цереброваскулярными заболеваниями высок.

Гипогликемические состояния у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями чаще развиваются при увеличении продолжительности заболевания СД2 и снижении скорости клубочковой фильтрации.

По данным литературы, снижение СКФ, особенно в сочетании с пожилым возрастом, наличием артериальной гипертензии и СД, является риском сердечно-сосудистых заболеваний, из которых большинство (69%) являлось цереброваскулярными [19], что и отмечено у обследованных нами пациентов

У пациентов с СД2 достижение и поддержание уровня показателей углеводного обмена (глюкоза плазмы и HbA1c) осуществляется в соответствии с индивидуальными целями лечения. Высокие уровни HbA1c при неэффективности других методов требуют назначения инсулинотерапии, [20], что обуславливает необходимость более тщательного контроля гликемии. Ключевым положением при переводе на инсулинотерапию является необходимость обучить пациента или его родственников методам контроля [21]. При выборе в пользу препаратов сульфонилмочевины также следует учитывать риск гипогликемии и рекомендовать регулярное определение глюкозы крови.

Частота контроля определяется в зависимости от вида сахароснижающей терапии:

- на интенсифицированной инсулинотерапии: не менее 4 раз ежедневно;
- на пероральной сахароснижающей терапии и/или агонистах рецепторов ГПП-1 и/или базальном инсулине: не менее 1 раза в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 р/сут) в неделю;
- на готовых смесях инсулина: не менее 2 р/сут в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 р/сут) в неделю;
- на диетотерапии: 1 раз в неделю в разное время суток (ссылка на алгоритмы).

Результаты контроля гликемии используются самими пациентами с СД и врачами для принятия решений по поводу изменения образа жизни, включая планирование питания и физической активности, так и изменения лечения, например дозы вводимого инсулина [22]. Неверное определение гликемии может привести к изменению терапии, введению некорректной дозы инсулина и развитию гипо- или гипергликемии [23]. Поскольку результаты измерения гликемии могут оказывать влияние на принятие важных решений о лечении и управлении диабетом, жизненно важно, чтобы эти результаты были достоверными [23]. В этом плане преимущества имеют системы контроля гликемии, которые обеспечивают надежное получение точных результатов [24]. Множество факторов вносят вклад в точность определения глюкозы крови, начиная с аналитических факторов, таких как химические реагенты, используемые в

тест-полосках, до факторов, связанных с пациентом, таких как правильная техника использования прибора [25]. Ошибки в кодировании глюкометров могут привести к существенным ошибкам в вычислении доз инсулина. Чтобы избежать таких ошибок, пациентов нужно обучить правильно кодировать свои глюкометры или же использовать приборы с автоматическим кодированием, и, как показало исследование [26], это более точные глюкометры. Очевидно, для пациентов с двигательными нарушениями или когнитивными расстройствами простота использования прибора может быть решающим фактором при решении вопроса о возможности самоконтроля.

Точность измерения современных глюкометров регламентируется International Standards ISO 15197-2003, 15197-2013. С другой стороны, кроме аналитической точности, в случае использования устройства для самоконтроля на результат может влиять и техника пользователя [22]. Доказано, что простота использования системы мониторинга глюкозы не только обеспечивает удобство для пациента, но и позволяет минимизировать факторы, способствующие получению ошибочных результатов [27].

С учетом распространенности когнитивных нарушений и высоким риском гипогликемических состояний у больных с СД2 и ЦВЗ важно использование такой системы самоконтроля, которая не только проста в использовании, но и позволяет получать достоверный результат при низких значениях глюкозы крови, что имеет решающее значение при наличии нераспознаваемых гипогликемических состояний.

Интересны результаты оценки точности глюкометров без кодирования с использованием фермента флавинодениндинуклеотид – глюкоза дегидрогеназа (a flavin adenine dinucleotide–glucose dehydrogenase), устойчивого к действию неглюкозных сахаров и кислорода в комбинации с медиатором и использованием мультимпульсной технологии в двух различных исследованиях. Указанный патентованный медиатор обеспечивает не только быстроту реакции с ферментом, но и позволяет минимизировать ошибки, которые могут быть связаны с условиями хранения и низкими концентрациями глюкозы.

Нежелательное снижение гликемии отмечено у больных, терапия которых включала препараты сульфонилмочевины и инсулинотерапию, а уровень HbA1c варьировал от 5,6 до 14,7%

Мультимпульсная технология обеспечивает точность измерения за счет многократной оценки одного образца крови. Следует отметить, что аналитическая точность этих приборов была подтверждена в соответствии со стандартами International Organization for Standardization (ISO) 15197:2003 и ISO 15197:2013 со 100% попаданием результатов в допустимый диапазон при лабораторном исследовании, что даже превосходит требования ISO.

Одинаковые профили точности были получены при определении глюкозы крови как самими пациентами с СД, так и сотрудниками лаборатории. Как было отмечено выше, точность и простота являются наиболее важными качествами устройств самоконтроля гликемии. Так, исследованные системы соответствуют этим требованиям. Если лабораторный этап продемонстрировал аналитическую точность определения, то клиническое исследование подтвердило достоверность результатов при использовании пациентов с СД, не имевших ранее опыта использования такой системы. Кроме того, подавляющее большинство пользователей отметило удобство и простоту использования. Так, 96,8% респондентов отметили, что исследование гликемии является простым,

инструкция в руководстве пользователя понятны для 98,2%, а 99,5% пользователей сообщили, что понимают результаты тестирования [28]. Важно, что система обладает возможностью использования технологии «Второй шанс» и позволяет дополнительно нанести кровь на тест-полоску в случае ее недозаполнения. Это имеет значение при наличии у пациента тремора, а звуковой сигнал позволяет не пропустить запланированное определение гликемии.

Таким образом, удобство использования глюкометра может играть ключевую роль в возможности осуществления самоконтроля у больных сосудистыми заболеваниями мозга и, соответственно, в профилактике прогрессирования цереброваскулярной патологии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Суслина З.А., Румянцев С.А. Нейрометаболическая терапия хронической ишемии мозга. Методическое пособие. М., 2009.
2. Сосудистые заболевания головного мозга и метаболический синдром. Руководство для врачей. Под редакцией Танащян М.М. 2017.
3. Танащян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Сосудистые заболевания головного мозга и метаболический синдром. М., 2011.
4. Para G, Degano CI, Iurato M et al. Macrovascular complication phenotypes in type 2 diabetic patients. *Cardiovascular Diabetology*, 2013, 12: 20.
5. Суслина З.А., Танащян М.М., Лагода О.В. Атеросклероз и ишемические нарушения мозгового кровообращения. *Атеротромбоз*, 2009, 2(3): 60-67.
6. Танащян М.М., Лагода О.В., Гулевская Т.С., Максюткина Л.Н., Раскуражев А.А. Прогрессирующий церебральный атеросклероз: клинические, биохимические и морфологические аспекты. *Ж. Анналы клинической и экспериментальной неврологии*, 2013, 4: 4-9.
7. Карчевская В. А., Ануфриев П. Л., Гулевская Т. С., Танащян М. М. Структура атеросклеротических бляшек каротидного синуса у больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения и сахарным диабетом 2 типа (исследование биоптатов). *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*, 2010, 10: 35-36.
8. Сосина В.Б. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом. Автореф. дис. на соискание уч. ст. канд. мед. наук. М., 2010.
9. Adams JN, Martelle SE, Raffield LM et al. Analysis of Advanced Glycation End Products in the DHS Mind Study. *J Diabetes Complications*, 2015, Nov 30.
10. Cosentino F, Battista R, Scuteri A et al. Impact of Fasting Glycemia and Regional Cerebral Perfusion in Diabetic Subjects. *Stroke*, 2009, 40: 306-308. doi:10.1161/STROKEAHA.108.520627.
11. Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и Научного общества нефрологов России. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. *Кардиоваскул тер и проф*, 2008, 7(6 приложение 3): 1-20.
12. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*, 1999 Mar 16, 130(6): 461-70.
13. Попова И.Р., Торчинский Н.В., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Оценка функционального состояния почек у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. *Клиницист*, 2012, 2: 36-40.
14. Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke*, 2006, 37: 2220-2241.
15. Танащян М.М., Антонова К.В., Лагода О.В., Максимова М.Ю., Глебов М.В., Шабалина А.А. Острые нарушения мозгового кровообращения и сахарный диабет 2 типа. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*, 2014, 8(3): 4-8.
16. Антонова К.В., Медведев Р.Б., Шабалина А.А., Лагода О.В., Танащян М.М. Нарушения углеводного обмена и церебральный атеросклероз у больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*, 2016, 10(1): 20-26.
17. Snogdal LS, Folkedal L, Elsborg R, Remvig LS, Beck-Nielsen H, Thorsteinsson B, Jennum P, Gjerstad M, Juhl CB. Detection of hypoglycemia associated EEG changes during sleep in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012 Oct, 98: 91-7.
18. Fabris C, Sparacino G, Sejlberg AS, Goljehani A, Duun-Henriksen J, Remvig LS, Juhl CB, Cobelli C. Hypoglycemia-related electroencephalogram changes assessed by multiscale entropy. *Diabetes Technol Ther*, 2014 Oct, 16(10): 688-94.
19. Yuan J, Zou X-R, Han S-P et al. Prevalence and risk factors for cardiovascular disease among chronic kidney disease patients: results from the Chinese cohort study of chronic kidney disease (C-STRIDE). *BMC Nephrology*, 2017, 18: 23. doi:10.1186/s12882-017-0441-9.
20. Балаболкин М.И., Петунина Н.А., Тельнова М.Э., Клебанова Е.М., Антонова К.В. Роль инсулиновой терапии в компенсации сахарного диабета. *ПМЖ*, 2007, 15(27): 2072-20178.
21. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 8-й выпуск. М.: 2017.
22. Klonoff DC, Blonde L, Cembrowski G et al. Consensus report: the current role of self-monitoring of blood glucose in non-insulin-treated type 2 diabetes. *J Diabetes Sci Technol*, 2011, 5: 1529-1548.
23. Hellman R. Glucose meter inaccuracy and the impact on the care of patients. *Diabetes Metab Res Rev*, 2012, 28: 207-209.
24. Bode BW. The accuracy and interferences in self-monitoring of blood glucose. *US Endocr Rev*, 2007, 2: 46-48.
25. Ginsberg BH. Factors affecting blood glucose monitoring: sources of errors in measurement. *J Diabetes Sci Technol*, 2009, 3: 903-913.
26. Raine CH, Schrock LE, Edelman SV et al. Significant Insulin Dose Errors May Occur if Blood Glucose Results Are Obtained from Miscalibrated Meters. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2007, 1(2): 205-210.
27. Raine CH: Self blood glucose measuring in the non-insulinrequiring diabetic patient – to test or not to test. *US Endocr Dis*, 2007, 2: 49-50.
28. Caswell M, Frank J, Viggiani MT et al. Accuracy and User Performance Evaluation of a Blood Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther*, 2015, 3: 1-7.



Геленджик
Кемпински Гранд Отель

28–30 июня, 2017



Х ЮБИЛЕЙНЫЙ
РЕГИОНАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ

Мать и Дитя

Пленум Правления Российского
общества акушеров-гинекологов

Подробнее на сайтах:
www.mother-child.ru,
www.mediexpo.ru

МЭ МЕДИ Экспо

- ▶ ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- ▶ Российское общество акушеров-гинекологов
- ▶ Министерство здравоохранения Краснодарского края
- ▶ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России
- ▶ Управление по здравоохранению администрации муниципального образования город-курорт Геленджик
- ▶ Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»

Основная тема Пленума Правления Российского общества акушеров-гинекологов

Роль экстрагенитальной патологии в материнской и перинатальной заболеваемости и смертности

Научные направления, планируемые для рассмотрения на форуме:

- Основные направления работы по снижению материнской и младенческой заболеваемости и смертности. Кто должен лечить экстрагенитальные заболевания у беременных?
- Особенности подготовки к беременности в зависимости от вида экстрагенитальной патологии
- Молекулярно-генетические исследования в перинатальной медицине, пренатальная диагностика
- Соматические заболевания, определяющие динамику и структуру материнской смертности (сердечно-сосудистые, инфекционные, болезни почек, тромбофилии, эндокринопатии)
- Заболевания матери, определяющие перинатальную заболеваемость и смертность (инфекционные, аутоиммунные)
- Роль экстрагенитальной патологии в генезе акушерских кровотечений
- Экстрагенитальные заболевания, невынашивание беременности и преждевременные роды
- Преэклампсия на фоне экстрагенитальной патологии: прогнозирование, ранняя диагностика, тактика ведения
- Роль питания и микронутриентов при подготовке и во время беременности
- Анемия вне и во время беременности, в послеродовом периоде
- Влияние аутоиммунной патологии на течение и исход родов
- Инфекционно-воспалительные заболевания и инфекции, передаваемые половым путем
- Соматические заболевания и бесплодие, актуальные тенденции развития вспомогательных репродуктивных технологий
- Контрацепция у женщин с отягощенным соматическим анамнезом
- Рак и беременность
- Значение интенсивной терапии в профилактике и лечении полиорганной дисфункции при тяжелой акушерской патологии
- Анестезиологическое обеспечение оперативного родоразрешения у женщин с экстрагенитальной патологией
- Инфекционно-воспалительные заболевания плода и новорожденного
- Нутритивная поддержка новорожденных различного гестационного возраста
- Поражения ЦНС у недоношенных детей
- Клинический аудит в акушерстве и неонатологии
- Орфанные заболевания у детей
- Неонатальная хирургия
- Перинатальный консилиум
- Проблемы перинатальной кардиологии
- Вопросы совершенствования непрерывного образования врачей акушеров-гинекологов, неонатологов и специалистов смежных специальностей, оказывающих помощь женщинам и детям

Реклама

Стоимость участия:

Поздний регистрационный взнос (с 01.02.17 по 30.04.17 гг.)	4 000 руб.
Регистрационный взнос (с 01.05.17 по 16.06.17 гг.) и при оплате на месте	5 000 руб.
Публикация тезисов* (публикация 2-х тезисов входит в регистрационный взнос)	500 руб.

* Публикация тезисов возможна только для зарегистрированных и оплативших полный регистрационный взнос участников.

Контактная информация:

Участие в научной программе
Игорь Иванович Баранов
Тел.: +7 (495) 438-94-92
Тел.: +7 (495) 438-77-44
i_baranov@oparina4.ru

Регистрация делегатов
Мария Сизова
Тел. +7 (495) 721-88-66 (111)
Моб. +7 (929) 646-51-66
E-mail: reg@mediexpo.ru

Участие в выставке
Виктория Дымовских
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (125)
Моб. +7 (929) 642-66-45
vika@mediexpo.ru

Бронирование гостиниц, авиа и ж/д билетов
Тел. +7 (495) 721-88-66 (105)
Моб. +7 (926) 095-29-02
E-mail: hotel@mediexpo.ru

Регистрация и подача тезисов осуществляется через личный кабинет на сайте www.mediexpo.ru

В.Г. МОРОЗОВ¹, д.м.н., профессор, А.А. ИШМУХАМЕТОВ^{2,3}, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, Т.К. ДЗАГУРОВА, д.м.н.,² Е.А. ТКАЧЕНКО^{2,3}, д.м.н., профессор

¹ ООО «Медицинская компания «Гепатолог», Самара

² Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН, ФАНО России, Москва

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ В РОССИИ

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – острое вирусное заболевание с аэрогенным механизмом передачи возбудителя, характеризующееся системным поражением мелких сосудов, геморрагическим диатезом, гемодинамическими расстройствами и поражением почек. Возбудителями ГЛПС в России являются 6 хантавирусов: Пуумала, Куркино и Сочи – в европейской части, Хантаан, Амур и Сеул – на Дальнем Востоке. Природными хозяевами хантавирусов и источником заражения людей ГЛПС являются дикие грызуны.

Клиника ГЛПС характеризуется острым началом, циклическим течением, синдромами лихорадки и интоксикации, геморрагическими проявлениями, болями в пояснице и животе и развитием к 4–5 дню острой почечной недостаточности. Характерны лейкоцитоз со сдвигом влево, тромбоцитопения, повышенные показатели мочевины и креатинина, протеинурия, гематурия и снижение относительной плотности мочи. При тяжелом течении развиваются осложнения: кровотечения, инфекционно-токсический шок, отек легких, разрыв почечной капсулы. В зависимости от этиологической обусловленности формы клинического течения ГЛПС имеют выраженные отличия по тяжести и летальности.

Ключевые слова: хантавирус, ГЛПС, острая почечная недостаточность, геморрагический синдром, летальность.

CLINICAL MANIFESTATIONS OF HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME IN RUSSIA

V.G. MOROZOV¹, MD, Prof., A.A. ISHMUKHMETOV^{2,3}, MD, Prof., corresponding member of the Russian Academy of Sciences, T.K. DZAGUROVA, MD², E.A. TKACHENKO^{2,3}, MD, Prof.

¹ LLC Hepatolog Medical Company, Samara

² M.P. Chumakov's Federal Research Center for Study and Development of Immunobiological Preparations of the RAS, Federal Agency for Scientific Organizations of Russia, Moscow

³ First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, MoH RF

Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) is an acute viral disease with airborne pathogen transmission, characterized by systemic lesions of small vessels, hemorrhagic diathesis, hemodynamic disorders and kidney failure. In Russia, HFRS causative agents include 6 hantaviruses: Puumala, Kurkino and Sochi in the European part, Hantaan, Amur and Seoul in the Far East. Wild rodents are the natural hosts of hantaviruses and the source of HFRS infection for humans.

HFRS clinical manifestations are acute onset, cyclic course, syndromes of fever and intoxication, hemorrhagic manifestations, pain in the lower back and abdomen, and acute renal failure which develops by day 4–5. Other typical features include leukocytosis with left shift, thrombocytopenia, elevated urea and creatinine, proteinuria, hematuria and decreased relative density of urine. In severe disease, the following complications develop: haemorrhage, toxic shock, pulmonary edema, rupture of renal capsule. Depending on the etiology, clinical forms of HFRS markedly vary by their severity and mortality.

Keywords: hantavirus, HFRS, acute renal failure, hemorrhagic syndrome, mortality.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – вирусное заболевание зоонозной природы с аэрогенным механизмом передачи возбудителя, характеризующееся системным поражением мелких сосудов, геморрагическим диатезом, гемодинамическими расстройствами и своеобразным поражением почек (интерстициальный нефрит с развитием острой почечной недостаточности).

Начиная с 1978 г., когда была введена официальная регистрация заболеваемости ГЛПС МЗ РФ, по 2015 г. включительно зарегистрировано более 245 тыс. клинически диагностированных случаев ГЛПС. Более 98% от общего числа случаев ГЛПС выявлено в европейской части страны и около 2% – в азиатской части, главным образом на Дальнем Востоке.

По данным Роспотребнадзора, только за последние 16 лет, начиная с 2000 г., в 58 субъектах РФ, относящихся

к семи федеральным округам, было зарегистрировано 117 433 случая ГЛПС, в т. ч. у 2 880 детей (2,5%) в возрасте до 14 лет. 516 случаев (0,5%) заболевания ГЛПС закончились летальным исходом.

В дальневосточных регионах Российской Федерации ГЛПС вызывается вирусами *Хантаан*, *Амур* и *Сеул*, природными резервуарами для которых являются восточный подвид полевой мыши (*Apodemus agrarius mantchuricus*), восточноазиатская мышь (*Apodemus peninsulae*) и серая крыса (*Rattus norvegicus*) соответственно. На территории европейской части России ГЛПС вызывается вирусами *Пуумала*, *Куркино* и *Сочи*, природными резервуарами для которых являются рыжая полевка (*Myodes glareolus*), западный подвид полевой мыши (*Apodemus agrarius agrarius*) и кавказская лесная мышь (*Apodemus ponticus*) соответственно. Эпидемиологический анализ заболеваемости ГЛПС в России показал, что 97,7% всех случаев

ГЛПС этиологически обусловлены вирусом *Пуумала*, 1,5% – вирусами *Хантаан*, *Амур*, *Сеул* и 0,8% – вирусами *Куркино* и *Сочи*, что указывает на ведущую этиологическую роль вируса *Пуумала* в структуре заболеваемости ГЛПС в РФ [1].

Основным путем заражения является воздушно-пылевой, при котором вирус, содержащийся в биологических выделениях зверьков, в виде аэрозоля попадает через верхние дыхательные пути в легкие человека, где условия для его размножения наиболее благоприятны, и затем с кровью переносится в другие органы и ткани. Заражение возможно также через поврежденную кожу при контакте с экскрементами инфицированных грызунов или со слюной в случае укуса зверьком человека. Случаев заражения и передачи возбудителя ГЛПС от человека к человеку за всю историю изучения этой инфекции не зафиксировано.

КЛИНИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Сложность клинической диагностики ГЛПС заключается в том, что в первые 3 дня болезни симптоматика не является специфической [2, 3]. Подозрительной на ГЛПС можно считать любую острую лихорадку у пациентов, проживающих на территориях природных очагов ГЛПС или посещавших очаги в течение 46 дней до начала заболевания (инкубационный период – от 7 до 46 дней, в среднем – от 2 до 4 нед.). С 4–5-го дня болезни при ее типичном течении и достаточной квалификации медицинского персонала диагностика ГЛПС не вызывает значительных затруднений. Диагноз ГЛПС можно считать вероятным, когда клинические признаки соответствуют характерному течению болезни при наличии эпидемиологического анамнеза. При этом лабораторно подтвержденный случай необязательно должен отвечать клиническому определению случая (атипичные формы).

За 2–3 дня до появления основных симптомов заболевания могут отмечаться продромальные явления в виде незначительной общей слабости и катаральных симптомов. В дальнейшем инфекционный процесс протекает циклично и в своем развитии проходит несколько периодов.

Начальный период (1–3-й день болезни). Как правило, заболевание начинается остро, повышается температура тела, появляются озноб, головная боль, ломота в мышцах и суставах, общая слабость, сухость во рту и жажда. Могут наблюдаться катаральные проявления. У части больных в первые дни болезни на высоте лихорадки и интоксикации появляются тошнота и рвота, иногда жидкий стул до 2–3 раз в сутки без патологических примесей. Патогномоничным для ГЛПС является нарушение зрения. Больные отмечают «туман», «сетку перед глазами» (двоение в глазах нетипично). Пациенты имеют характерный внешний вид – у них отмечаются гиперемия кожи лица, шеи, верхней половины туловища, пастозность век, инъекция сосудов склер (рис. 1). Уже в начальном периоде болезни могут появляться геморрагические проявления в виде кровавых корок в носовых ходах, непродолжительные носовые кро-

Рисунок 1. Внешний вид больного ГЛПС на 4–5-й день болезни



вотечения, единичные петехиальные элементы в над- и подключичных областях, на передней поверхности грудной клетки. На фоне выраженной интоксикации у некоторых больных возможно появление менингеальных симптомов. Регистрируется относительная брадикардия или тахикардия. У части больных на 3–4-й день болезни фиксируется артериальная гипотония с падением АД до неопределяемых значений (ОССН)! Болей в пояснице и животе в начальном периоде, как правило, не наблюдается.

В анализах крови имеются признаки сгущения крови (увеличивается содержание эритроцитов и гемоглобина крови в единице объема), у части пациентов может наблюдаться лейкоцитоз, характерна тромбоцитопения, СОЭ значительно не повышается, а при тяжелом течении даже снижается до 5 мм/ч и менее.

Олигурический период (4–11-й день болезни). К 4–5-му дню от начала заболевания отмечается тенденция к снижению температуры тела, но состояние больных не улучшается. Кардинальным признаком наступления олигурического периода является появление болей в пояснице или/и в животе у большинства пациентов. Интенсивность болей может быть от незначительной до выраженной, купируемой только наркотическими анальгетиками. Отсутствие болевого синдрома или локализация болей только в животе характеризует атипичное течение болезни. Одновременно снижается диурез, вплоть до анурии, развивается острая почечная недостаточность (ОПН). Появляются тошнота, рвота, при выраженной уремии – икота. Беспокоят общая слабость, бессонница или сонливость, головная боль. Гиперемия кожи лица и верхней половины грудной клетки может сохраняться или сменяться бледностью при значительных проявлениях ОПН. Выраженных отеков не бывает, но пастозность на лице, как правило, сохраняется.

Интенсивность геморрагических проявлений зависит от тяжести течения болезни. Характерными являются кровоизлияния в склеру (симптом «красной вишни») (рис. 2, 3), носовые кровотечения, геморрагическая сыпь на коже, кровоизлияния под кожу, кишечные кровотечения, кровоиз-

вотечения, единичные петехиальные элементы в над- и подключичных областях, на передней поверхности грудной клетки. На фоне выраженной интоксикации у некоторых больных возможно появление менингеальных симптомов. Регистрируется относительная брадикардия или тахикардия. У части больных на 3–4-й день болезни фиксируется артериальная гипотония с падением АД до неопределяемых значений (ОССН)! Болей в пояснице и животе в начальном периоде, как правило, не наблюдается.

Рисунок 3. Субсклеральные кровоизлияния у больной ГЛПС



Рисунок 2. Субсклеральные кровоизлияния у больной ГЛПС



лияния во внутренние органы. У женщин могут быть маточные кровотечения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы чаще фиксируются относительная или абсолютная брадикардия. В начале и первой половине олигурического периода чаще регистрируется артериальная гипотензия, во второй половине – артериальная гипертензия. В легких иногда выслушиваются сухие хрипы, при тяжелом течении – одышка. Язык суховат, обложен серым или коричневым налетом. При пальпации живота определяются вздутие, локальная или разлитая болезненность, иногда с симптомами раздражения брюшины. У части больных появляется жидкий стул 2–3 раза в сутки без патологических примесей. У некоторых больных может пальпироваться незначительно увеличенная печень. Определяется положительный симптом Пастернацкого, чаще с обеих сторон.

В анализах крови у большинства пациентов (при тяжелом течении – почти у всех больных) в крови наблюдается лейкоцитоз от $9-10 \times 10^9/\text{л}$ до $30 \times 10^9/\text{л}$ и выше. Часто фиксируется сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Характерным является появление плазматических клеток в формуле крови, наблюдается тромбоцитопения, которая при тяжелых формах может быть весьма значительной (до $5,0 \times 10^9/\text{л}$). Увеличение СОЭ незначительное. Концентрации мочевины и креатинина сыворотки крови начинают увеличиваться с начала олигурического периода и достигают своего максимума к 8–9-му дню болезни. Повышение показателей может быть незначительным при легких формах и достигать значений $60,0 \text{ ммоль/л}$ для мочевины и $2000,0 \text{ мкмоль/л}$ для креатинина при тяжелых формах болезни. При выраженной ОПН повышается концентрация калия, снижаются концентрации натрия и хлора в сыворотке крови. В общем анализе мочи с первого дня олигурии у 90–95% больных наблюдаются протеинурия (иногда до 33 г/л), у большинства пациентов – микрогематурия, иногда – макрогематурия и цилиндрурия. Патогномоничным для ГЛПС является обнаружение в моче клеток вакуолизированного почечного эпителия. Нередко фиксируется лейкоцитурия. Практически постоянным признаком болезни является снижение к середине олигурического периода относительной плотности мочи (Опл) мочи. Показатели Опл в пробе мочи по Зимницкому могут колебаться на протяжении суток в пределах 1000–1005 (изогипостенурия).

Полиурический период (12–30-й день болезни). Состояние больных улучшается, уменьшается интенсивность болей, увеличивается диурез. У части больных сохраняются общая слабость, жажда, умеренно выраженная артериальная гипертензия, брадикардия, иногда – тахикардия, тяжесть или боли в пояснице. Развивается полиурия – максимальный суточный диурез наблюдается к 15–16-му дню болезни и достигает 8–10 л в сутки при тяжелых формах, характерна никтурия. Общий анализ крови нормализуется, снижаются показатели мочевины и креатинина. Патологические изменения в осадке мочи исчезают, но сохраняется изогипостенурия.

Реконвалесцентный период (с 20–30-го дня болезни). Состояние больных существенно улучшается, полностью

исчезают тошнота и рвота, больные становятся активными, нормализуется диурез. Данный период в основном характеризуется астено-вегетативными проявлениями, которые могут сохраняться и после выписки больного из стационара. Лабораторные показатели крови приходят в норму, в моче сохраняется изогипостенурия, которая иногда фиксируется несколько месяцев после выписки больного из стационара.

Обычно весь острый период болезни занимает 25–30 дней. У части больных астенический синдром сохраняется от нескольких месяцев до 1 года. Нередко в течение длительного периода времени наблюдаются гипотония, лабильность пульса, одышка при физической нагрузке, снижение полового влечения. Восстановление концентрационной способности почек может затягиваться до нескольких месяцев.

В зависимости от тяжести ГЛПС разделяется на легкую, среднетяжелую и тяжелую формы. При легкой форме интоксикация незначительная, температура тела не выше 38°C , умеренное уменьшение диуреза, мочевины крови – в норме, креатинин – до 130 мкмоль/л , нормоцитоз, незначительная протеинурия, микрогематурия. При среднетяжелой форме интоксикация выражена, температура тела до $39,5^\circ\text{C}$, умеренно выраженный геморрагический синдром, олигурия – 300–900 мл в сутки, мочевины – $8,5-19 \text{ ммоль/л}$, креатинин – $131-299 \text{ мкмоль/л}$, лейкоцитоз – $8,0-14,0 \times 10^9/\text{л}$, протеинурия, микрогематурия. При тяжелой форме значительная интоксикация, температура тела выше $39,5^\circ\text{C}$, геморрагический синдром, уремия, суточный диурез – 200–300 мл, мочевины – выше 19 ммоль/л , креатинин – выше 300 мкмоль/л , лейкоцитоз – выше $14,0 \times 10^9/\text{л}$, выраженная протеинурия, микро- или макрогематурия.

Осложнения при ГЛПС: кровотечения и кровоизлияния (рис. 4), инфекционно-токсический шок (ИТШ), острая сердечно-сосудистая недостаточность (ОССН), отек легких, уремическая кома, почечная экламсия, разрыв почечной капсулы, вторичные бактериальные инфекции.

По этиологии заболевание разделяют на ГЛПС, вызываемую вирусами Пуумала (ГЛПС-Пуумала), Хантаан (ГЛПС-Хантаан), Сеул (ГЛПС-Сеул), Амур (ГЛПС-Амур), Куркино (ГЛПС-Куркино), Сочи (ГЛПС-Сочи). Этиологические формы имеют особенности клинического течения [4–9].

ГЛПС-Пуумала – наиболее часто встречающаяся форма заболевания на территории РФ. Примерно у четверти больных ГЛПС-Пуумала протекает в легкой форме, у половины больных – в среднетяжелой и еще у четверти – в тяжелой форме. Геморрагический синдром встречается у 14–20% пациентов с ГЛПС-Пуумала. Другие клинко-лабораторные проявления достаточно типичны.

Рисунок 4. Кровоизлияние в мозг у больного, погибшего от ГЛПС-Пуумала



Рисунок 5. Геморрагические проявления (экхимозы) у больного ГЛПС-Хантаан



Существенным является факт снижения относительной плотности мочи почти у 99,0% больных. Летальность при ГЛПС-Пуумала составляет 0,4–1%.

ГЛПС-Хантаан регистрируется в дальневосточных регионах РФ. Заболевание протекает

тяжелее, чем ГЛПС-Пуумала: более чем у трети пациентов заболевание протекает в тяжелой форме, геморрагический синдром наблюдается почти у половины пациентов (рис. 5). Летальность при ГЛПС-Хантаан составляет 5–10%.

ГЛПС-Амур описана относительно недавно и регистрируется только в дальневосточных очагах. На основании наблюдения за небольшим количеством пациентов можно говорить о схожести клинической картины с ГЛПС-Хантаан с тенденцией к более частой регистрации абдоминальных симптомов и тяжелых форм болезни.

ГЛПС-Сеул регистрируется преимущественно в городских очагах на территории Дальнего Востока РФ. Имеет относительно благоприятное течение, количество тяжелых форм болезни составляет 11–12%. Геморрагический синдром встречается примерно у каждого десятого пациента. Особенностью данной формы является частое поражение печени. Повышение концентрации билирубина в сыворотке крови обнаруживается почти у каждого пятого больного, повышение активности АЛТ и АСТ – более чем у половины пациентов.

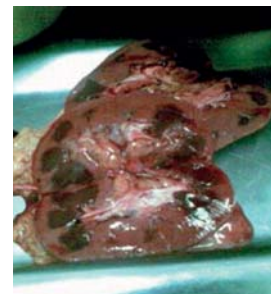
ГЛПС-Куркино регистрируется в очагах, расположенных в регионах Центральной России. Заболевание протекает подобно ГЛПС-Пуумала – тяжелые формы наблюдаются примерно у четверти пациентов. Геморрагические проявления фиксируются относительно редко – у 8–9% больных. К особенностям клинического течения ГЛПС-Куркино следует отнести редкое появление у больных жажды, нарушения зрения, гиперемии лица, ротоглотки и развития полиурии. Лабораторные изменения характеризуются чаще встречающейся лимфопенией и сдвигом лейкоцитарной формулы влево с редким обнаружением плазматических клеток, более значительным увеличением СОЭ и менее выраженным снижением относительной плотности мочи. Летальность при данной форме не превышает 0,5%.

ГЛПС-Сочи регистрируется в субтропической зоне Краснодарского края и представляет собой наиболее тяжелую форму ГЛПС из регистрируемых к настоящему времени этиологических форм болезни. Более половины пациентов с ГЛПС-Сочи переносят заболевание в тяжелой форме и имеют выраженные геморрагические проявления. У большинства больных ГЛПС-Сочи отмечаются признаки поражения желудочно-кишечного тракта в виде болей в животе, тошноты, рвоты и диареи. У каждого десятого пациента отмечаются признаки поражения

печени – повышение показателей билирубина и трансаминаз. Летальность при ГЛПС-Сочи составляет 11–14% (рис. 6).

Следует отметить, что все описанные формы ГЛПС могут протекать атипично (безболевого и абдоминального варианты болезни).

Рисунок 6. Характерный вид почечной паренхимы на разрезе у больной, погибшей от ГЛПС-Сочи



ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

ГЛПС дифференцируют с гриппом и другими острыми респираторными инфекциями, сепсисом, лептоспирозом, менингококковой инфекцией, инфекционным мононуклеозом, клещевым энцефалитом и боррелиозом, острыми кишечными инфекциями [9]. Зачастую возникает необходимость проводить дифференциальную диагностику с рядом терапевтических и хирургических заболеваний: пиелонефритом, пневмонией, панкреатитом, аппендицитом, почечной коликой, гломерулонефритом, заболеваниям крови (острый лейкоз), отравлением токсическими веществами. В процессе дифференциальной диагностики следует обращать внимание на следующие обстоятельства:

- в первые 3–4 дня болезни следует активно выявлять характерные для ГЛПС симптомы (сухость во рту, жажда, нарушение зрения, субсклеральные гематомы);
- боли в пояснице (и/или в животе) появляются на 3–5-й день болезни, температура тела снижается, но состояние больных ухудшается на фоне развития ОПН;
- при большинстве инфекционных заболеваний, в отличие от ГЛПС, поражение почек (инфекционно-токсическая почка) наблюдается в первые дни болезни на высоте лихорадки;
- в первые 5–6 дней болезни в общем анализе крови характерно увеличение концентрации эритроцитов и гемоглобина за счет сгущения крови без внешних потерь жидкости, в дальнейшем характерны лейкоцитоз (до 25 и более на 10^9 /л клеток) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, обнаружение плазматических клеток и тромбоцитопения со значительным снижением числа тромбоцитов в объеме крови при тяжелых формах;
- в общем анализе мочи существенные изменения возникают с 3–4-го дня болезни: протеинурия (от 0,33 до 33 г/л), микро- или макрогематурия, лейкоцитурия (редко значительная), часто цилиндурия;
- к середине олигурического периода происходит снижение относительной плотности мочи (изогипостенурия), которое может сохраняться несколько месяцев после выписки больного из стационара.

Применение специфической лабораторной диагностики ГЛПС позволяет выявлять легкие и стертые формы течения инфекции. Легкие формы ГЛПС протекают с 3–4-дневной лихорадкой, умеренным синдромом интоксикации и незначительным поражением почек. Стертые формы ГЛПС представляют собой короткие лихорадочные состояния без каких-либо патогномоничных симптомов. Диагностика таких форм, как правило, осуществляется на основе эпидемиологических и лабораторных серологических данных.

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Заключительный диагноз должен быть верифицирован с помощью лабораторных методов специфической диагностики [6, 8]. Особенно это важно при определении стертых и легких форм заболевания. Для диагностики используют сертифицированные тест-системы, прошедшие регистрацию в России.

К наиболее широко применяемым методам специфической диагностики ГЛПС относится метод флуоресцирующих антител (МФА) с использованием набора реагентов «Диагностикум ГЛПС культуральный поливалентный для непрямого метода иммунофлуоресценции» производства ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН». Диагностикум выявляет специфические антитела в сыворотках крови больных людей ко всем известным к настоящему времени вирусам – возбудителям ГЛПС, обеспечивает высокую эффективность выявления больных ГЛПС, независимо от региона и источников заражения, позволяет уже к концу 1-й нед. заболевания выявлять диагностическое нарастание титров специфических антител. Наиболее качественным показателем выявления и этиологической обусловленности заболевания ГЛПС является установление 4- или более кратного нарастания титров специфических антител в парных сыворотках крови больных, взятых в динамике болезни. При обследовании больных с явными клиническими проявлениями ГЛПС и соответствующим эпиданамнезом в 1–2% случаев антитела к вирусам – возбудителям ГЛПС могут быть не обнаружены. Это свидетельствует о возможном существовании серонегативных форм при этом заболевании.

Кроме МФА для специфической диагностики ГЛПС применяется непрямой метод иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием «Набора реагентов для иммуноферментного выявления иммуноглобулинов класса G и класса M к хантавирусам в сыворотке (плазме) крови человека» производства ЗАО «Вектор-Бест». Чувствительность непрямого ИФА в формате использования рекомбинантного нуклеокапсидного белка, сорбированного непосредственно на иммунопанель, оказалась несколько ниже на ранних сроках болезни, о чем свидетельствуют более высокие титры флуоресцирующих антител, а также отдельные отрицательные результаты выявления IgM и IgG антител методом ИФА при положительных результатах их выявления непрямым МФА в этих же образцах.

Вирусологическая лабораторная диагностика, направленная на выделение хантавируса от больных ГЛПС,

малоэффективна и практически в настоящее время не применяется.

Появление методов индикации генетического материала возбудителя непосредственно в биоматериалах в определенных случаях упростило и ускорило исследования по обнаружению хантавирусов и их типированию. Это особенно актуально при выявлении новых хантавирусных инфекций, принимая во внимание трудности с выделением вируса *in vitro*. Однако из-за отсутствия коммерческих тест-систем говорить в настоящее время об эффективности применения методов генетического анализа (ПЦР, секвенирование, ПЦР в реальном времени) для специфической диагностики ГЛПС является преждевременным.

ЛЕЧЕНИЕ

Госпитализация обязательна. Режим в начальном и олигурическом периодах – строгий постельный. Диета – с ограничением белка, без значительного ограничения соли и жидкости [2, 3, 10].

В патогенетическую терапию включаются кристаллоидные растворы внутривенно (раствор глюкозы 5–10%, раствор натрия хлорида 0,9% и др.) с контролем концентрации микроэлементов (Na, Cl, K) в сыворотке крови. При этом суточный объем инфузионной терапии не должен превышать суточного количества выделяемой жидкости более чем на 500–700 мл. Мочегонные препараты не назначаются. Коллоидные растворы (реополиглюкин, плазма) применяются только по жизненным показаниям (ИТШ, кровотечения и др.). Назначаются препараты, укрепляющие сосудистую стенку (рутин, аскорбиновая кислота). Целесообразно назначение антигистаминных препаратов (димедрол, пипольфен, супрастин) в среднесуточных дозировках. Глюкокортикоиды (преднизолон) назначаются парентерально в дозе 90–120 мг/сут при тяжелом течении болезни, выраженном геморрагическом синдроме, анурии более 1 сут, олигурии дольше 11–12 дней от начала болезни, ИТШ; в последнем случае суточные дозы определяются состоянием гемодинамики. При тяжелом течении ОПН возможно назначение допамина в/в в области низких доз (100–250 мкг/мин или 1,5–3,5 мкг/кг/мин) в течение 6–12 ч под контролем АД (3–4 дня); при развитии ИТШ доза допамина увеличивается. Опубликованы данные о положительном эффекте при тяжелых формах ГЛПС селективного конкурентного антагониста брадикининовых B_2 -рецепторов (икатибант). При ДВС-синдроме в фазу гиперкоагуляции вводят гепарин 1000–5000 ед п/к каждые 4 ч, ингибиторы протеаз (контрикал, гордокс) в/в, в гипокоагуляционную фазу – антиагреганты (дицинон, трентал, курантил). Купирование тяжелых геморрагических проявлений (внутренние и наружные кровотечения и др.) осуществляется по общим правилам.

В качестве симптоматической терапии используют спазмолитики (эуфиллин 2,4%, но-шпа и др.), обезболивающие препараты (наркотические анальгетики при выраженном болевом синдроме). Антибактериальные средства назначаются в случаях присоединения вторичных бактериальных инфекций. Препараты не должны быть нефроток-

сичными. Суточные дозы корректируются с учетом выделительной функции почек. В олигурическом периоде возможно проведение индуктотермии на область почек при силе анодного тока 180–200 миллиампер по 30–40 мин 1 р/сут в течение 2–5 дней. При выраженных явлениях ОПН – очистительные клизмы 1–2 р/сут. Лечение осложнений ГЛПС (ИТШ, отек мозга и др.) – патогенетическое, согласно общим принципам. При надрыве почечной капсулы тактика консервативная, при разрыве – хирургическая.

Гемодиализ проводится при анурии более 2 сут, олигурии и отсутствии четкой тенденции к увеличению диуреза к 12–13 дню от начала болезни, гиперкалиемии более 6 ммоль/л. Повышение показателей мочевины и креатинина в сыворотке крови имеет второстепенное значение. Следует помнить, что гемодиализ сопряжен с транспортировкой больного, выполнением различного рода манипуляций и введением гепарина, что на фоне геморрагического синдрома не всегда целесообразно.

Выписка пациентов из стационара осуществляется после исчезновения острых клинических проявлений, нормализации показателей мочевины и креатинина, но не ранее 3–4-х нед. от начала болезни. Умеренная полиурия и изогипостенурия не являются противопоказаниями для выписки.

Прогноз при неосложненном течении благоприятный. Врачам, работающим в очагах ГЛПС, необходимо помнить, что у большинства пациентов заболевание протекает циклично и к 9–11 дню болезни, как правило, наступает полиурический период, за которым следует реконвалесценция. Чрезмерно активные и необоснованные мероприятия в острый период – нередкая причина неблагоприятных исходов при ГЛПС.

У переболевших ГЛПС формируется длительный (вероятно, пожизненный) стойкий иммунитет. Случаев повторного заболевания ГЛПС не отмечалось.

РЕАБИЛИТАЦИЯ

Реабилитация больных ГЛПС начинается уже в стационаре [11] в периоде реконвалесценции (с 21–25 дня болезни). Постепенно расширяется режим двигательной активности, больные переводятся на палатный режим, а в дальнейшем – на общий режим с возможными прогулками на воздухе.

Лечебная физкультура осуществляется ежедневно, преимущественно в виде дыхательной гимнастики, простых упражнений для рук и ног. Занятия проводятся под контролем методиста ЛФК. Противопоказаны упражнения, связанные с прыжками и резкими изменениями положения туловища.

В периоде реконвалесценции назначается общий стол без употребления острых продуктов и алкоголя. Обильное питье – минеральные воды типа «Ессентуки № 4».

При постинфекционной астении возможно назначение в/в 40% раствора глюкозы, в/м инъекций кокарбоксилазы 0,05 г, АТФ по 1 мл 1% раствора. Назначаются адаптогены (настойка лимонника, аралии, заманихи, женьшеня; экстракт элеутерококка, родиолы розовой). Курс лечения

составляет 2–3 нед. Показаны антиоксиданты – витамин Е по 50–100 мг/сут, витамин А по 1 драже/сут; аскорбиновая кислота по 0,1 г 3 р/сут на протяжении 3–4 нед.

При неврологических нарушениях назначают витамины В₁ и В₆ по 1 мл п/к через день 10–12 дней, никотиновую кислоту в виде 1%-ного раствора по 1 мл в течение 10–15 дней. Рекомендуются поливитамины внутрь: ундевит, супрадин, центрум и др.

При выраженных признаках гипотизарной недостаточности по согласованию с врачом-эндокринологом могут быть назначены адиуректин, питуитрин.

При поясничном болевом синдроме применяют физиотерапию (индуктотермию, ультразвук, электрофорез с йодом и новокаином, парафиновые и грязевые аппликации).

При миокардиодистрофии лечение должно проводиться с участием терапевта-кардиолога. Назначают рибоксин по 0,2–3 р/сут внутрь или в инъекциях, АТФ по 1 мл 1% раствор в/м, аскорбиновую кислоту по 0,1–0,2 г 3 р/сут, панангин по 100 мг 3 р/сут.

При почечных проявлениях резидуального синдрома или развитии хронической тубулоинтерстициальной нефропатии (ХТИН) дополнительно назначают трентал, который улучшает микроциркуляцию и активизирует обменные процессы в почках, способствует развитию коллатерального кровообращения в почечной ткани. Препарат назначают по 0,1 г 3 р/сут курсами по 2–3 нед.



ЛИТЕРАТУРА

1. Ткаченко Е.А., Дзагурова Т.К., Ишмухаметов А.А., Морозов В.Г., Городин В.Н., Соцкова С.Е. и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (история, проблемы и перспективы изучения). *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*, 2016, 3: 23–34.
2. Рощупкин В.И., Суздальцев А.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Саратов: Изд-во Саратовского университета, Куйбышевский филиал, 1990.
3. Сиротин Б.З., Жарский С.Л., Ткаченко Е.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Хабаровск: Изд-во «РИОТИП», 2002.
4. Морозов В.Г., Коробов Г.Д., Ткаченко Е.А., Иванов А.П., Дзагурова Т.К. и др. Эпидемиологические и молекулярно-генетические характеристики геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Самарской области. *Казанский медицинский журнал*, 2002, 2: 145–38.
5. Слонова Р.А., Ткаченко Е.А., Иванис В.А., Компанец Г.Г., Дзагурова Т.К. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (современные аспекты экологии, этиологии, эпидемиологии, иммунопатогенеза, диагностики, клиники и лечения). Владивосток: Изд-во ОАО «Примполиграфкомбинат», 2006.
6. Дзагурова Т.К., Ткаченко Е.А., Юничева Ю.В. и др. Обнаружение и клинико-этиологическая характеристика ГЛПС в субтропической зоне Краснодарского края. *ЖМЭИ*, 2008, 1: 12–16.
7. Ткаченко Е.А., Бернштейн А.Д., Дзагурова Т.К., Морозов В.Г., Слонова Р.А., Иванов Л.И. и др. Актуальные проблемы современного этапа изучения геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России. *ЖМЭИ*, 2013, 1: 51–58.
8. Ткаченко Е.А., Морозов В.Г., Дзагурова Т.К. и др. Этиологические и клинико-эпидемиологические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Краснодарском крае. *Эпидемиология и инфекционные болезни*, 2016, 1: 22–30.
9. Морозов В.Г., Юничева Ю.В., Брюханов А.Ф., Слюсарева Г.П., Рощупкин В.И., Ткаченко Е.А. и др. Сравнительная характеристика геморрагической лихорадки с почечным синдромом, вызываемой хантавирусами Пуумала и Доброва. *Медицинский вестник Северного Кавказа*, 2007, 2(6): 38–44.
10. Мухаметдинова Г.А., Фазлыева Р.М., Мустафина В.Х., Дзагурова Т.К. Клинико-эпидемиологическая характеристика геморрагической лихорадки с почечным синдромом в эндемичном регионе. *Эпидемиология и инфекционные болезни*, 2011, 1: 41–44.
11. Суздальцев А.А., Рощупкин В.И., Морозов В.Г. Реабилитация и диспансеризация больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. Учебно-методическое пособие, Самара, 1999.

КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

НЕЙРОТРОФИЧЕСКИХ КЕРАТИТОВ

Нейротрофический кератит (НК) представляет собой дегенеративное заболевание роговицы, которое характеризуется определенным симптомокомплексом, включающим в себя снижение ее чувствительности, спонтанное нарушение стабильности эпителия роговицы со значительным ухудшением процессов заживления. Развитие кератопатии (КП) сопровождается такими жалобами, как колебание остроты зрения, светобоязнь и слезотечение, а также болевыми ощущениями различной степени выраженности. Являясь одной из наиболее плотно иннервируемых тканей организма, роговица достаточно остро реагирует на нарушения иннервации с развитием тяжелых трофических кератитов и язв.

Причин развития нейротрофических изменений роговицы достаточно много, и находятся они не только в плоскости офтальмопатологий. Среди глазных причин развития НК можно перечислить герпетический кератит, состояние после некоторых глазных операций, ношения контактных линз. Среди неофтальмологических причин развития НК ведущее место занимают нейрохирургические операции, длительные наркозы, состояния после острого нарушения мозгового кровообращения.

Диагностика НК является достаточно кропотливой работой, сочетающей в себе тщательный сбор анамнеза, детальный офтальмологический осмотр с оценкой чувствительности роговицы и высокотехнологичную диагностику с использованием конфокальной биомикроскопии.

В зависимости от степени тяжести НК подразделяются на кератопатию, сливные эрозии роговицы и язвы роговицы.

Алгоритм терапии НК должен быть основан на тяжести клинической картины и направлен на ускорение заживления роговицы и предотвращение прогрессирования заболевания с развитием поражений более глубоких ее слоев. Лечение может быть как консервативным, так и хирургическим, таким как трансплантации амниотической мембраны или конъюнктивального лоскута. В данной статье представлены данные клинических наблюдений потенциально перспективного в терапии НК препарата Визомитин.

Ключевые слова: нейротрофические кератиты, фармакотерапия, митохондриально-адресованный антиоксидант, Визомитин.

E.V. YANI, PhD in medicine, K.E. SELIVERSTOVA

Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases of the Ministry of Health of Russia

CONSERVATIVE TREATMENT OF NEUROTROPHIC KERATITIS

Neurotrophic keratitis (NK) is a degenerative disease of the cornea characterized by a certain complex of symptoms, including decrease in its sensitivity, spontaneous instability of the corneal epithelium with a significant deterioration of the healing process. The development of keratopathy (KP) is accompanied by such complaints as fluctuation of visual acuity, photophobia and lacrimation, and pain of varying severity. Being one of the most densely innervated tissues of the body, the cornea is sufficiently sensitive to innervation with the development of severe trophic keratitis and ulcers.

There are many reasons for the development of neurotrophic corneal changes, and they are not only in the sphere of ophthalmologic pathologies. Eye reasons of the NK development can include herpetic keratitis, the condition after certain eye surgeries, wearing of contact lenses. Non-ophthalmologic reasons for the NK development include surgeries as the primary reason, prolonged anesthesia, post-acute disorders of cerebral circulation.

NK diagnosis is quite hard work, combining a thorough history, a detailed ophthalmic examination with assessment of corneal sensitivity and high-tech diagnostics, using confocal biomicroscopy.

Depending on the severity NK are divided into the keratopathy, the confluent corneal erosion and corneal ulcers.

The algorithm of NK therapy should be based on the severity of clinical presentations and is aimed at accelerating healing of the cornea and preventing disease progression with the development of deeper layers involvement. Treatment can be both conservative and surgical, such as amniotic membrane transplantation or a conjunctival flap.

This article presents data of clinical observations potentially promising in the treatment of NK by Visomitin drug.

Keywords: neurotrophic keratitis, pharmacotherapy, mitochondria-targeted antioxidant, Visomitin.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Нейротрофический кератит длительное время оставался за рамками интереса практических офтальмологов. Являясь достаточно редким видом дегенеративных изменений роговицы, НК развивается на фоне значительного снижения иннервации тройничного нерва и приводит к нарушению стабильности и плотности эпителия роговицы, трудно поддающемуся коррекции, с возможностью

развития тяжелых язв роговицы с нередкими перфорациями. Механическая защита поверхности роговицы, обеспечение ее прозрачности, увлажнение и питание – наиболее важные аспекты поддержания оптической системы в хорошем физиологическом состоянии. Роговица представляет собой высокочувствительную ткань с плотностью чувствительных нервных окончаний примерно 300–400 раз выше, чем в коже [1–5]. Благодаря этому происходит определение вредных раздражителей на поверхности

роговицы и защита ее от повреждений [6]. Кроме защитных рефлексов, таких как моргание и слезотечение, иннервация роговицы напрямую влияет на рост и регенерацию ткани путем секреции нейропептидов [7, 8].

Сама по себе роговица иннервируется тройничным нервом, что же касается слезных желез, то их иннервация осуществляется как за счет тройничного нерва, так и за счет большого каменистого нерва (ветви черепных нервов VII). При нарушении иннервации по ходу волокон данных нервов возможно снижение слезопродукции [9–11], что утяжеляет течение дегенеративного процесса. К тому же парез VII пары черепных нервов может ограничивать или полностью нарушать способность пациента к мигательным движениям или смыканию глазной щели, приводя к развитию ксероза роговицы [12]. Суммируя данные, можно отметить, что на фоне повреждения нерва запускаются два основных механизма развития дефектов эпителия роговицы: недостаточность стимуляции нейропептида и синдром «сухого глаза» (ССГ), так как иннервация слезных и мейбомиевых желез является крайне важным фактором для их секреторной функции и поддержания стабильности прекорнеальной слезной пленки (ПСП).

Наиболее частыми причинами развития НК являются герпетический кератит, внутричерепные объемные образований и/или нейрохирургические манипуляции, сопровождающиеся повреждением глазной ветви тройничного нерва. Среди других глазных причин развития НК можно перечислить бактериальные (лепра) и грибковые инфекции, аутоиммунные заболевания (синдром Шегрена), дистрофии роговицы, кератоконус, эндокринную офтальмопатию, ношение контактных линз, кераторефракционные операции и др. Среди общих патологий ведущее место занимает сахарный диабет, состояние после острого нарушения мозгового кровообращения, рассеянный склероз и др.

По данным зарубежных авторов, НК является достаточно редкой патологией и встречается реже чем в 5 случаях на 10 000 населения. В литературе нет четких статистических данных по эпидемиологии НК и связи, например, с герпетическим кератитом или с постхирургическими осложнениями. По нашим данным, НК является причиной около 6% случаев развития роговичной слепоты в России. Из всех причин возникновения язв роговицы, 9% случаев приходится на нейродегенеративные процессы [13].

Клиническая картина НК характеризуется наличием эпителиальных дефектов – от единичной поверхностной точечной кератопатии в начальной стадии, сливных эрозий и язв роговицы до развития ее истончения и перфорации. На фоне повреждения сенсорных волокон тройничного нерва происходит также уменьшение слезопродукции и снижение стабильности ПСП. Учитывая этиопатогенетические особенности развития заболевания, пациенты с НК могут длительное время не предъявлять жалоб в связи с нарушением чувствительности роговицы.

Диагностика НК является достаточно кропотливой работой и начинается с тщательного сбора анамнеза, с акцентом расспросов на наличие изменяющих нейротрофику процессов. Так как причины развития НК очень многообразны, история болезни пациента должна быть

досконально изучена. Наличие в анамнезе системного заболевания (сахарный диабет или рассеянный склероз), длительное лечение различными препаратами (нейролептики и антипсихотические средства), хроническое употребление наркотиков, а также местные причины (предыдущее хирургическое вмешательство на роговице, травмы, злоупотребление инстилляциями анестетика, длительное ношение контактных линз), все нарушения, которые потенциально могут привести к развитию сенсорных нарушений, должны быть тщательно изучены.

Далее следует общий офтальмологический осмотр и постановка диагностических проб для определения слезопродукции. Осмотр состояния век включает в себя наружный осмотр для определения лагофтальма, характерного для паралича седьмой пары черепных нервов. Птоз может указывать на участие третьей пары черепно-мозговых нервов. Со стороны конъюнктивы у пациентов с НК признаки воспаления отмечаются достаточно редко, несмотря на наличие поражений роговицы и даже язв. Наличие выраженной воспалительной реакции может указывать на присоединение вторичной бактериальной инфекции, что является показанием для проведения микробиологических исследований. Состояние эпителия роговицы оценивается при проведении флюоресцеинового теста. Чаще всего участки кератопатии локализуются в центральной зоне (в пределах открытой глазной щели), по интенсивности – от поверхностной точечной эпителиопатии, сливных эрозий до тотальной кератопатии и язв роговицы. Наличие других изменений роговицы, таких как рубцы и помутнения, неоваскуляризация, может указывать не предыдущие воспалительные процессы, ношение МКЛ, ранее перенесенные операции и травмы. Наличие изменений радужной оболочки, передних и задних синехий может быть признаком перенесенного герпетического увеита или кератоувеита.

Механическая защита поверхности роговицы, обеспечение ее прозрачности, увлажнение и питание – наиболее важные аспекты поддержания оптической системы в хорошем физиологическом состоянии

Дополнительные методы исследования также могут помочь в диагностике НК. Некоторые из них являются обязательными, в то время как другие помогают определить сопутствующую патологию, а также помогают в дифференциальной диагностике, оценке тяжести НК и мониторинге прогрессирования заболевания и эффективности терапии. Оценка чувствительности роговицы производится прикосновением к центральной и периферической части роговицы хлопчатобумажной нитью, вызывающей реакцию моргания и определенные ощущения прикосновения у пациентов с нормальной иннервацией, пациенты с потерей чувствительности роговицы на проводимые манипуляции не реагируют. К числу обязательных также относятся тесты, определяющие слезопродукцию: проба Ширмера, проба Норна, тест Липкоф, определение высоты слезного мениска, пробы с красителями. Полученные

результаты анализируются, и их данные интерпретируются в направлении подбора адекватной терапии. Для уточнения диагноза и мониторинга эффективности лечения возможно также проведение таких дополнительных исследований, как конфокальная биомикроскопия, ОКТ – ПОГ. В последнее время конфокальная биомикроскопия все чаще применяется в практике современных офтальмологов. С помощью данного исследования можно оценить структуру роговицы на клеточном уровне, в том числе стромальные и суббазальные нервные волокна.

Диагностика НК часто требует проведения консультаций с другими специалистами, такими как невролог, оториноларинголог, эндокринолог, онколог.

Стратегия лечения НК включает в себя спектр лекарственных препаратов, в том числе направленных на подавление окислительного стресса. Общеизвестно, что в патогенезе дистрофических заболеваний глаз ключевую роль играет окислительный стресс – повреждение свободными радикалами молекул, клеток, тканей. Ткани глаза наиболее уязвимы для атаки свободными радикалами и активными формами кислорода (АФК). Одними из самых мощных производителей эндогенных АФК в наших клетках являются митохондрии. При повреждении митохондрий активными формами кислорода нарушается функционирование электрон-транспортной цепи, что приводит к еще большему увеличению продукции АФК за счет восстановления молекулярного кислорода в начальном и среднем звеньях этой цепи. Митохондрии вовлечены в своеобразный «порочный круг» окислительного стресса в клетке. Воздействие свободных радикалов и активных форм кислорода приводит к увеличению последних в митохондриях, развитию апоптоза клеток, уменьшению их числа и развитию дистрофических изменений в тканях. Таким образом, весь спектр негативных факторов, воздействующих на глазную поверхность, приводит к нарушению стабильности слезной пленки, повышению осмолярности слезной жидкости и развитию апоптоза клеток. Основными направлениями в терапии дегенеративных изменений переднего отдела глаза являются противовоспалительная, кератопротективная и слезозаместительная терапии. В силу механизма действия антиоксидантные препараты могут оказывать терапевтический эффект различной степени действия в перечисленных позициях.

Антиоксидантные препараты различной направленности действия широко используются в офтальмологии при различных патологических процессах. В последние годы все более широкое применение находит митохондриально-адресованный антиоксидант Визомитин. Данный препарат, имеющий в своей основе уникальную комбинацию SkQ1 (МНН – пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромид), специфически накапливается в митохондриях, проявляет высокую антиоксидантную активность и является регенерируемым антиоксидантом, т. к. его отработавшая (окисленная) форма восстанавливается электрон-транспортной цепью *in vivo* [14]. Пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромид является активной субстанцией глазных капель Визомитин, первого в мире зарегистрированного лекарственного препарата с митохондриально-адресованным антиокси-

Рисунок 1. Больная Д. 67 лет. Диагноз: ОС – нейротрофический кератит средней степени



До лечения

После лечения

Рисунок 2. Больная С. 47 лет. Диагноз: ОД – нейротрофическая язва роговицы



До лечения

После лечения

дантом в качестве основного действующего вещества. Учитывая механизм терапевтического действия препарата Визомитин, нами была рассмотрена возможность его использования у больных с НК [15–18].

Результаты использования препарата Визомитин у данной категории больных можно проиллюстрировать следующими клиническими случаями.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №1 (рис. 1)

Больная Д. 67 лет.

В 2013 г. произведена операция по поводу невриномы верхнечелюстной ветви тройничного нерва слева. Через месяц после операции появился туман перед глазом, слезотечение, покраснение глаза. Длительное время лечилась с применением антибактериальных, противовоспалительных и репаративных препаратов.

Диагноз при обращении:

ОС – нейротрофический кератит средней степени тяжести.

Острота зрения до лечения – ОД – 0,8 н/к; ОС – 0,3 н/к.

При общем осмотре: наблюдается легкая асимметрия левой половины лица, неполное смыкание левой глазной щели. При биомикроскопии: правый глаз спокоен, роговица без особенностей. Левый глаз: конъюнктивит века и глазного яблока почти спокоен, выраженный отек бульбарной конъюнктивы, на роговице почти тотальная кератопатия.

П. Ширмера ОД = 4 мм; ОС = 3 мм, п. Норна ОД = 5 сек, ОС = 2 сек; тест Липкоф ОД – 2 параллельные складки конъюнктивы, ОС – 3 параллельные складки конъюнктивы; высота слезного мениска ОД = 0,2 мм; ОС = 0,1 мм.

Рекомендованная терапия – назначение Визомитина в инстилляциях по 2 капли 3 раза в день и мазь ВитА-ПОС закладывали за веко 2 раза в день.

Нормализация состояния конъюнктивы и уменьшение площади кератопатии были зарегистрированы на первой неделе лечения. К концу второй недели поверхность роговицы стала более гладкой. К концу третьей недели лечения конъюнктивит и глазного яблока спокойна, на роговице сформировался стабильный эпителиальный покров, строма прозрачна. П. Ширмера ОД = 6 мм; ОС = 5 мм, п. Норна ОД = 5 сек, ОС = 3 сек; тест Липкоф ОИ – 2 параллельные складки конъюнктивы; высота слезного мениска ОД = 0,3 мм; ОС = 0,2 мм.

Острота зрения после лечения – ОД – 0,8 н/к; ОС – 0,7 н/к.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2 (рис. 2)

Больная С. 47 лет.

В 2010 г. произведена операция по поводу невриномы нижнечелюстной ветви тройничного нерва справа. Через 3 месяца после операции появилось ощущение дискомфорта, глаз периодически краснел. Длительное время не обращалась к врачу. С 2015 г. диагностирован трофический кератит ОД.

При обращении:

ОД – нейротрофическая язва роговицы.

Острота зрения до лечения – ОД 0,05 с – 1,0 Д = 0,1.

ОС 0,3 с – 2,5 Д = 0,7.

При общем осмотре: наблюдается неполное смыкание правой глазной щели. При биомикроскопии: правый глаз умеренно раздражен, выраженный отек бульбарной конъюнктивы, на роговице в центре язва овальной формы с ксерозированными краями, умеренная инфильтрация стромы перифокально. Левый глаз спокоен, роговица без особенностей. П. Ширмера ОД = 0 мм; ОС = 12 мм, п. Норна ОС = 10 сек; тест Липкоф ОД – 2 параллельные складки конъюнктивы, ОС – отрицательный; высота слезного мениска ОД = 0,2 мм; ОС = 0,5 мм.

Рекомендованная терапия – назначение Визомитина в инстилля-

циях по 2 капли 3 раза в день; Корнерегель 1 раз в день; мазь ВитА-ПОС закладывали за веко на ночь; Окомистин 3 раза в день. Нормализация состояния конъюнктивы и сокращение зоны изъязвления по площади и глубине были зарегистрированы в конце первой декады лечения. К концу третьей недели лечения конъюнктивит и глазного яблока спокойна, язва сократилась в размере на $\frac{2}{3}$ от начального состояния, через 30 дней от начала лечения язва роговицы почти полностью заэпителизовалась, в центре формируется помутнение неправильной формы. П. Ширмера ОД = 5 мм; ОС = 10 мм, п. Норна ОД = 5 сек, ОС = 10 сек; тест Липкоф ОД – 1 параллельная складка конъюнктивы, ОС – отрицательный; высота слезного мениска ОИ = 0,5 мм.

Острота зрения после лечения – ОД 0,2 с – 1,0 Д = 0,6.

ОС 0,3 с – 2,5 Д = 0,7.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №3 (рис. 3)

Больной Н. 62 лет.

В 2015 г. перенес ОНМК. Впоследствии отмечался гемипарез мимической мускулатуры справа, сухость глаза, легкая сухость во рту, слезотечение, обусловленное замедлением оттока слезы через слезный канал. Лечился с применением антибактериальных, противовоспалительных и репаративных препаратов.

С 2016 г. диагностирован трофический кератит ОД.

При обращении:

ОД – нейротрофический кератит средней степени тяжести.

Острота зрения до лечения – ОД 0,3 с + 2,5 Д = 0,5.

ОС 0,3 с + 2,5 Д = 0,6.

При общем осмотре: птоз верхнего века справа. Асимметрия мышц на правой половине лица. При биомикроскопии: правый глаз почти спокоен, выраженный отек бульбарной конъюнктивы, на роговице тотальная кератопатия. Левый глаз спокоен, роговица без особенностей. П. Ширмера ОД = 1 мм; ОС = 7 мм, п. Норна ОД = 2 сек, ОС = 4 сек; тест Липкоф ОИ – 2 параллельные складки конъюнктивы; высота слезного мениска ОД = 0,1 мм; ОС = 0,3 мм.



Разработано в МГУ имени М.В.Ломоносова

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
Brzheskiy et al (2015) Advances in Therapy, 32 (12), pp 1263-1279
Petrov et al (2016) Advances in Therapy, 33 (1), pp 96-115



www.visomitin.ru
+7 (495) 939-59-45

Реклама

Рисунок 3. Больной Н. 62 лет. Диагноз: ОД – нейротрофический кератит средней степени



Рекомендованная терапия – назначение Визомитина в инстилляциях по 2 капли 3 раза в день; Корнерегель 1 раз в день; мазь ВитА-ПОС закладывали за веко на ночь. Нормализация состояния конъюнктивы и уменьшение площади кератопатии были зарегистрированы в конце первой декады лечения. К концу третьей недели лечения конъюнктивa век и глазного яблока спокойна, поверхность роговицы флуоресцеином не окрашивается. П. Ширмера ОД = 3 мм; ОС = 8 мм, п. Норна ОД = 5 сек, ОС = 5 сек; тест Липкоф ОД – 1 параллельная складка конъюнктивы, ОС – отрицательный; высота слезного мениска ОИ = 0,3 мм.

Острота зрения после лечения – ОД 0,3 с + 2,5 Д = 0,6. ОС 0,3 с + 2,5 Д = 0,6.

В заключение хочется отметить, что появление нового, митохондриально-адресованного антиоксиданта позитивно изменяет современные подходы к лечению НК. Препарат обладает высокой терапевтической эффективностью, хорошей переносимостью, отсутствием токсичности. Оказывает терапевтический эффект непосредственно в точке приложения – на поверхности роговицы.

Как видно из представленных клинических случаев, дефекты роговицы при НК обладают полиэтиологичностью, сопровождаются снижением репаративных свойств тканей ПОГ, нарушением слезопродукции и нейротрофики, а также усилением окислительного стресса, воспалением и последующей неоваскуляризацией. Таким образом, эффективное лечение роговичных дефектов при НК требует одновременного использования нескольких активных препаратов, действие каждого из которых направлено на конкретные патогенетические механизмы. Учитывая состав, Визомитин обладает сочетанным действием – антиоксидантным, противовоспалительным, репаративным и слезозаместительным.

Диагноз и лечение НК являются проблемой для врачей-офтальмологов. Тем не менее длительная консервативная терапия, направленная на ускорение заживления роговицы и предотвращение прогрессирования заболевания, является единственным способом профилактики развития тяжелых осложнений у данной категории больных.



ЛИТЕРАТУРА

1. Tervo K, Tervo T, Palkama A. Pre- and postnatal development of catecholamine-containing and cholinesterase-positive nerves of the rat cornea and iris. *Anatomy and embryology*, 1978, 154(3): 253-265.
2. Tervo T, Palkama A. Innervation of the rabbit cornea. A histochemical and electron-microscopic study. *Acta anatomica*, 1978, 102(2): 164-175.
3. Marfurt CF, Kingsley RE, Echtenkamp SE. Sensory and sympathetic innervation of the mammalian cornea. A retrograde tracing study. *Investigative ophthalmology & visual science*, 1989, 30(3): 461-472.
4. Suuronen EJ, Nakamura M, Watsky MA, Stys PK, Muller LJ, Munger R, Shinozaki N, Griffith M. Innervated human corneal equivalents as in vitro models for nerve-target cell interactions. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 2004, 18(1): 170-172.
5. Muller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TM. Corneal nerves: structure, contents and function. *Experimental eye research*, 2003, 76(5): 521-542.
6. Acosta MC, Tan ME, Belmonte C, Gallar J. Sensations evoked by selective mechanical, chemical, and thermal stimulation of the conjunctiva and cornea. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2001, 42(9): 2063-2067.
7. Mikulec AA, Tanelian DL. CGRP increases the rate of corneal re-epithelialization in an in vitro whole mount preparation. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics: the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 1996, 12(4): 417-423.
8. Reid TW, Murphy CJ, Iwahashi CK, Foster BA, Mannis MJ. Stimulation of epithelial cell growth by the neuropeptide substance P. *Journal of cellular biochemistry*, 1993, 52(4): 476-485.
9. Ruskell GL. Changes in nerve terminals and acini of the lacrimal gland and changes in secretion induced by autonomic denervation. *Zeitschrift für Zellforschung und mikroskopische Anatomie*, 1969, 94(2): 261-281.
10. LeDoux MS, Zhou Q, Murphy RB, Greene ML, Ryan P. Parasympathetic innervation of the meibomian glands in rats. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2001, 42(11): 2434-2441.
11. De Haas EH. Desiccation of cornea and conjunctiva after sensory denervation: Significance of desiccation for pathogenesis of neuroparalytic keratitis. *Archives of ophthalmology*, 1962, 67(4): 439-452.
12. Alsuhaibani AH. Facial nerve palsy: providing eye comfort and cosmesis. *Middle East African journal of ophthalmology*, 2010, 17(2): 142-147.
13. Нероев В.В., Яни Е.В. Результаты работы по целевой программе «ликвидация устранимой слепоты вследствие роговичной и воспалительной патологии». Сборник материалов VII Российского международного симпозиума «Ликвидация устранимой слепоты: всемирная инициатива ВОЗ. Ликвидация устранимой слепоты вследствие роговичной и воспалительной патологии», 2015: 22-31.
14. Антоненко Ю.Н., Аветисян А.В., Бакеева Л.Е. и др. Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения. Катионные производные пластохинона: синтез и исследование in vitro. *Биохимия*, 2008, 73(12): 1589-1606.
15. Skulachev MV, Antonenko YN, Anisimov VN et al. Mitochondrial-targeted plastoquinone derivatives. Effect on senescence and acute age-related pathologies. *Current Drug Targets*, 2011, 12(6): 800-826.
16. Яни Е.В., Сенин И.И., Скулачев М.В. Перспективы применения в офтальмологии нового класса лекарственных препаратов – митохондриально-адресованных антиоксидантов. Сборник трудов «VI Российский общенациональный офтальмологический форум». М., 2013: 668-670.
17. Нероев В.В., Орлова Е.Н., Ибрагимова Д.И., Яни Е.В., Вахова Е.С. Патогенетически обоснованный дифференцированный подход к диагностике и терапии различных клинических форм поражения роговицы при ССГ. *Российский Офтальмологический Журнал*, 2014, 7(4): 81-86.
18. Brzheshkiy VV, Efimova EL, Vorontsova TN, Alekseev VN, Gusarevich OG, Shaidurova KN et al. Results of a Multicenter, Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Clinical Study of the Efficacy and Safety of Visomitin Eye Drops in Patients with Dry Eye Syndrome. *Advances in Therapy*, 2015, 32: 1263-79.



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

- Печатные издания для всех участников фармынка
- Аутсорсинг и аутстафing фармперсонала
- Комплексная рекламная поддержка клиентов
- Предоставление электронных баз данных
- Организация и проведение мероприятий



НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ
РЫНКЕ РОССИИ
С 1995 ГОДА



РЕМЕДИУМ

ИЗДАТЕЛЬСТВО



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

С НАМИ ВЫ
УСПЕШНЕЕ!

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

www.remedium.ru

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД

К ТЕРАПИИ ГРИППА И ОРВИ

Особенностью ушедшего XX столетия и начала XXI в. является повсеместный рост вирусных инфекций, не зависящий от уровня социально-экономического развития стран. При этом отмечается более тяжелое клиническое течение инфекций, их резистентность и торпидность к проводимой этиотропной терапии. К числу наиболее распространенных и социально значимых относят грипп, ОРВИ, вирусные гепатиты, герпес-вирусную инфекцию и др. На долю гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) приходится 90% от числа всех инфекционных заболеваний.

Ключевые слова: грипп, острые респираторные вирусные инфекции, комплексная терапия, Инфлюнет, АнвиМакс.

L.V. LUSS, MD, Prof., State Research Center Institute of Immunology of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow
A COMPREHENSIVE APPROACH TO THE TREATMENT OF INFLUENZA AND ARVI

The past XX century and early XXI century are marked by a widespread increase in viral infections, regardless of the level of socio-economic development of the country. The infections are noted for a more severe clinical course, resistance and torpidity to the applied etiotropic therapy. The most common and socially significant infections include influenza, ARVI, viral hepatitis, herpes infection and others. Influenza and acute respiratory viral infections (ARVI) account for 90% of all infectious diseases.

Keywords: influenza, acute respiratory viral infection, comprehensive treatment, Influnet, AnviMax.

К группе респираторных вирусов относятся вирусы, обладающие выраженным тропизмом к мукополисахаридам клеток слизистых оболочек респираторного тракта. Подобных вирусов насчитывается более 200 видов, среди которых следует выделить респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус), аденовирусы, вирусы парагриппа, вирусы гриппа А и В, эховирусы, риновирусы, коронавирусы (рис. 1). Как правило, возбудители инфекций респираторного тракта (ОРВИ) протекают с однотипными клиническими проявлениями в виде катаральных симптомов со стороны верхних дыхательных путей. По данным НИИ гриппа Минздрава России, в последние годы отмечается преобладание циркуляции вирусов парагриппа, аденовирусов и РС-вирусов [9].

Пикорнавирусы. В состав семейства входит 4 рода. К возбудителям ОРВИ относятся представители родов *риновирусы* и *энтеровирусы*. Это мелкие вирусы, геном которых представлен молекулой РНК.

Риновирусы – одно из самых многочисленных семейств в царстве вирусов, насчитывающее 113 серотипов. В половине всех случаев риновирусы являются причиной ОРВИ у взрослых. Как и все ОРВИ, риновирусная инфекция встречается в основном в холодное время года. Поскольку число серотипов велико и перекрестный иммунитет отсутствует, возможны рецидивы заболевания в одном и том же сезоне.

Энтеровирусы – вирусы Коксаки В, отдельные серотипы ЕСНО – также способны вызывать ОРВИ, протекающие с лихорадкой, фарингитом, осложнениями в виде пневмонии и поражений плевры.

Коронавирусы. Семейство включает 13 видов вирусов: респираторные и энтеральные коронавирусы человека и животных. Респираторные коронавирусы человека представлены 4 серотипами. Их геном заключен в одноцепочечной РНК. При коронавирусной инфекции чаще всего

развивается острый профузный насморк, длящийся до 7 дней без повышения температуры. Возможны головная боль, кашель, фарингит. У детей болезнь имеет более тяжелое течение (бронхиты, пневмонии, лимфаденит шейных узлов). Коронавирусные инфекции носят сезонный характер и распространены преимущественно в осенне-зимний период. Заболевание часто имеет характер внутрисемейных и внутрибольничных вспышек.

Парамиксовирусы – РНК-содержащие вирусы, покрытые суперкапсидной оболочкой.

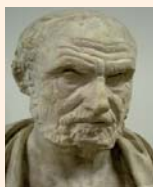
Род *парамиксовирусы* включает 4 серотипа вирусов парагриппа человека.

Рисунок 1. Респираторные вирусы

Острые респираторные инфекции вызываются вирусами пяти семейств, включающих как ДНК-, так и РНК-содержащие вирусы

№	Семейство	Род	Вирус
1	Picornaviridae (Пикорнавирусы)	Rhinovirus Enterovirus	Риновирусы (>100 с/г) ЕСНО, Коксаки
2	Coronaviridae (Коронавирусы)	Coronavirus	Инфекционного бронхита
3	Paramyxoviridae (Парамиксовирусы); Paramyxovirinae Pneumovirinae	Respirovirus Pneumovirus	Парагриппа человека Респираторно- синцитиальный вирус
4	Adenoviridae (Аденовирусы)	Mastadenovirus	Аденовирус С человека
5	Orthomyxoviridae (Ортомиксовирусы)	Influenza virus A Influenza virus B Influenza virus C	Вирус гриппа А Вирус гриппа В Вирус гриппа С

Рисунок 2. Типы вирусов гриппа



Впервые описал клинические проявления гриппа Гиппократ в 412 г. до н.э. В 1403 г. Э. Паскье впервые подробно представил особенности клинического течения гриппа. В начале 30-х гг. прошлого столетия открыты и идентифицированы возбудители гриппа, а чуть позже выделены 3 типа вирусов гриппа: А, В и С.

Вирус гриппа А вызывает заболевание средней или тяжелой степени тяжести, поражает как человека, так и животных, ответственен за развитие тяжелых эпидемий и пандемий.

Вирусы гриппа В циркулируют только в человеческой популяции и чаще вызывают заболевание у детей, обычно являются причиной локальных вспышек и эпидемий, иногда охватывающих одну или несколько стран, и не вызывают пандемии.

Вирус гриппа С изучен мало, поражает только человека. Симптомы болезни, вызванные вирусом гриппа С, обычно протекают очень легко либо не проявляются вообще. Как правило, не вызывает эпидемий и не приводит к серьезным последствиям.

У детей 1-й и 2-й типы вызывают тяжелые ларингиты с острым отеком и развитием стеноза гортани (ложный круп). Серотип 3-го вируса парагриппа чаще всего ассоциируется с поражениями нижних дыхательных путей.

Другой представитель семейства парамиксовирусов – респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус) – один из основных возбудителей тяжелых поражений НДП у детей первого года жизни. РС-вирусная инфекция характеризуется нередким развитием бронхитов, бронхиолитов, пневмонии. На этом фоне возможно формирование астматического синдрома, поскольку РС-вирус может являться пусковым моментом для развития аллергической реакции.

Общей особенностью парагриппа и РС-инфекции является отсутствие стойкого иммунитета, а высокий уровень АТ в крови детей не является гарантией против РС-вируса. В связи с этим данные вирусы представляют особую опасность, прежде всего для ослабленных детей, а вспышки могут протекать в виде внутрибольничных инфекций.

Геном аденовирусов в отличие от других групп представлен линейной молекулой двунитевой ДНК. Среди аденовирусов человека выявлено 47 серотипов, которые объединены в 7 групп. Поскольку аденовирусная инфекция может передаваться не только воздушно-капельным путем, но и при купании в бассейнах, возможны, наряду с осенне-зимними, и летние вспышки этой инфекции. Особенностью аденовирусов является их способность длительно сохраняться (персистировать) в клетках миндалин, в связи с чем инфекция может принимать хроническую форму и длиться в течение ряда лет.

Семейство ортомиксовирусов включает вирусы гриппа человека. С клинической точки зрения включение гриппа в число ОРВИ вполне оправданно, поскольку это полностью соответствует проявлениям заболевания. Способность данных вирусов вызывать глобальные вспышки – эпидемии и пандемии – давно уже вывела

грипп в отдельную нозологическую форму среди прочих ОРВИ, а эпидемия гриппа с завидным постоянством обрушивается на человечество и в XXI в.

Ортомиксовирусы обладают рядом особенностей, в частности уникальной способностью вирусов гриппа А к изменению антигенной структуры поверхностных белков гемагглютинаина (Н) и нейраминидазы (N). Помимо этого, ортомиксовирусы отличаются низкой иммуногенностью, а также одновременной циркуляцией в человеческой популяции двух вариантов вируса гриппа А и вируса гриппа В. Все это создает большие трудности при создании вакцин и осуществлении специфической профилактики данного заболевания.

Этиологическое разнообразие респираторных вирусов и их патогенетические особенности привели к тому, что сегодня ОРВИ и грипп превратились в глобальную медико-социальную проблему (рис. 2).

Строение вирусов гриппа всех трех типов сходно.

Липидная оболочка вируса содержит гликопротеиды – Н и N, образующие шипы на ее поверхности. Гемагглютинин (Н) обеспечивает связь вируса с рецепторами клетки, способствуя его проникновению в клетку. Нейраминидаза (N), наоборот, рецепторы разрушает, обеспечивая освобождение вируса из клетки по окончании цикла его размножения и поражение других клеток.

По антигенным вариантам поверхностных гликопротеидов Н и N выделяют подтипы вируса гриппа. Наибольшее значение имеют три основных: Н1, Н2 и Н3 – и из 10 подтипов N вируса А – два основных: N1 и N2. Среди штаммов вируса гриппа В и С подтипы не выделяются.

Если под влиянием патогенных факторов, в т. ч. точечных мутационных процессов, происходит так называемый антигенный дрейф, это приводит к развитию эпидемии. Внезапные массивные изменения в генах гемагглютинаина или нейраминидазы, обусловленные заимствованием (реассортацией) генов из вирусов гриппа разных подтипов (так называемый антигенный шифт), могут приводить к появлению гибридных вирусов с развитием пандемии гриппа (рис. 3).

За многие годы борьбы с гриппом, создания различных средств фармакотерапии, разработок и внедрения

Рисунок 3. Антигенная изменчивость вирусов

Антигенный дрейф

Частичная антигенная изменчивость поверхностных гликопротеидов вируса (точечные мутационные процессы) – антигенный дрейф, приводит к развитию эпидемии



Антигенный шифт

Крупная или полная замена одного из подтипов Н, реже N, на другой называется шифтом и приводит к развитию пандемии гриппа. (Примером антигенного шифта может служить смена в 1957 г. преобладающего подтипа вируса А с Н1N1 на Н2N2, вызвавший тяжелую пандемию гриппа, средняя летальность при которой только в США была превышена на 70 000 случаев. Антигенный шифт стал также причиной развития пандемии гриппа в 1968 и 1977 гг.)

Рисунок 4. Группы риска по смертности от гриппа

В мире ежегодно гриппом заболевают до 20% людей, из них более половины составляют дети раннего возраста.

Ежегодно в мире от гриппа и его осложнений погибает до 500 тыс. человек, особенно среди групп риска:

- лица определенных возрастных групп (в частности, пожилой и старческий возраст, ранний детский возраст) [2],
- лица, проживающие или работающие в экологически неблагоприятных условиях и подвергающиеся постоянному воздействию радиационного, химического фактора и др.,
- часто и длительно болеющие,
- беременные,
- страдающие рецидивирующими гнойно-воспалительными заболеваниями, перенесшие тяжелые инфекции или травмы,
- лица определенных профессий: например, подвергающиеся постоянному стрессу (летчики, подводники и др.), медицинские работники, космонавты, подвергающиеся сверхвысоким физическим нагрузкам (спорт высших достижений), высоким и низким температурам, МЧС, воинский контингент и др.

Рисунок 5. Осложнения гриппа у детей

- У 18–40% детей раннего возраста, перенесших грипп, развиваются различные осложнения [1]
- У детей 6–12 мес. частота госпитализации почти в 6 раз выше в сравнении с детьми 2–4 лет и в 12 раз выше, чем у детей 5–17 лет [3]
- Дети младше 5 лет, особенно младше 12 мес., с сопутствующими заболеваниями имеют риск осложнений после гриппа в 2–4 раза больший, чем здоровые дети того же возраста [3]
- Из-за развития лихорадки, острого отита и бактериальной пневмонии на 10–30% повышается потребность в антибиотиках детям [3]
- Хронические болезни легких, связанные с недоношенностью, – фактор риска развития гриппа в младенчестве [2]
- Внутрибольничное заражение гриппом – реальность для детей, лежащих в больницах, включая детей младше 1 года [2]

вакцин и различных по механизму действия профилактических мероприятий против гриппа победителем неизменно остается вирус гриппа (рис. 4).

В механизме развития гриппа и ОРВИ выделяют пять основных стадий формирования патологического процесса:

- 1) репродукцию вируса в клетках дыхательных путей;
- 2) вирусемию, приводящую к развитию токсических и токсико-аллергических реакций;
- 3) поражение слизистой респираторного тракта с преимущественной локализацией процесса в каком-либо его отделе;
- 4) возможные бактериальные осложнения со стороны респираторного тракта и других систем организма;
- 5) обратное развитие патологического процесса.

При поражении эпителия респираторного тракта вирусы подавляют его двигательную активность, функцию клиренса мукоцилиарного аппарата, а также функцию макрофагов и Т-лимфоцитов. Нейраминидаза вируса гриппа, модифицируя поверхностные гликопротеины клеток, способствует созданию новых мест для адгезии бактерий и развитию вторичной гнойной инфекции.

Для лечения гриппа и ОРВИ должны применяться патогенетически обоснованные методы, включающие

этиотропные, симптоматические средства (направленные на устранение развившихся симптомов болезни) и выполнение профилактических мероприятий (рис. 6).

Основные усилия врача при лечении гриппа и ОРВИ должны быть направлены на оптимизацию этиотропной терапии, в частности на борьбу с неоправданными назначениями антибактериальных и других средств. В задачи лечения входят снижение тяжести клинических проявлений заболевания, нормализация реакций иммунитета, профилактика осложнений [4, 5].

Этиотропная патогенетическая терапия предполагает использование препаратов следующих групп: ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир и занамивир, ингибиторы М2-белка (римантадин), ингибиторы олигомеризации NP-белка вируса гриппа. Их применение ограничивается рядом присущих этим средствам недостатков: токсичностью, высокой стоимостью, развитием резистентности, эффективностью лишь при назначении в первые 24 ч от начала заболевания, невозможностью использования у некоторых контингентов (беременные и др.)

Противовирусный эффект интерферона (ИФН) обусловлен его связыванием со специфическими рецепторами на поверхности клеток. Под воздействием ИФН активируются гены, кодирующие эффекторные молекулы. Именно они (протеинкиназа, олигоаденилатсинтетаза, белки МХ) обладают прямой противовирусной активностью.

Синтезированные под влиянием ИФН ферменты и ингибиторы блокируют процессы транскрипции и трансляции вирусного генома и индуцируют каскад реакций, приводящих в конечном счете к деградации вирусной РНК. Индуцируемые ИФН в острой фазе

Рисунок 6. Основные методы лечения гриппа и ОРВИ

Этиотропная Применение противовирусных препаратов в ранние сроки вирусной инфекции, способствующее: снижению тяжелых форм, уменьшению процента осложнений, уменьшению числа госпитализаций, предотвращению передачи возбудителя, уменьшению масштаба эпидемии	1. Противовирусные препараты: ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир Тамифлю и занамивир – Relenza, ингибиторы М2-белка (Амантадин и Ремантадин), ингибиторы олигомеризации NP-белка вируса гриппа: ингаверин. Недостатки: эффективны только при назначении в первые 24 часа, высокая стоимость курса лечения, риск развития побочных эффектов, развитие устойчивости вируса, ограничение использования у некоторых контингентов населения (например, беременные). 2. Интерфероны. 3. Индукторы интерферонов
Симптоматическая, патогенетическая Устранение клинических проявлений Контроль за состоянием опустевших заболеваний	Антипиретики, муколитики, бронхолитики, сердечные средства, антибактериальные препараты, комбинированные средства (Инфлюнет, ТераФлю и др.), другие по показаниям
Профилактическая Профилактика развития осложнений	Вакцинация, иммуномодуляторы

вирусных инфекций белки МХ нарушают транспорт вирусного генома и блокируют репликацию вируса за счет ингибции продукции вирусной РНК в инфицированных клетках.

Несмотря на несомненную эффективность противовирусной терапии, остается вопрос – всегда ли она нужна? ВОЗ дает следующий ответ: при типичном нетяжелом течении гриппа для большинства людей будет достаточным применение симптоматической терапии [8] для облегчения таких симптомов, как боль и лихорадка, без применения противовирусных препаратов [6].

В то же время симптоматическая терапия, назначаемая в период заболевания, быстро снимает симптомы заболевания, улучшая тем самым качество жизни пациента.

К средствам симптоматической неспецифической терапии относятся: жаропонижающие, отхаркивающие, противокашлевые средства, витамины, особенно аскорбиновая кислота в больших дозах и др. В том же качестве используются средства барьерной фармакотерапии (солевые растворы), санация носоглотки, обильное питье [7].

Выбор симптоматической терапии определяется особенностью и тяжестью клинических проявлений гриппа и ОРВИ. В последние годы практические врачи отдают предпочтение препаратам, оказывающим комбинированное действие на симптомы ОРВИ и гриппа.

К таким средствам, в частности, относятся Инфлюнет и АнвиМакс.

Инфлюнет выпускается в различных формах, что является удобным для использования для конкретных групп пациентов: капсулы, пакетики, содержащие порошок для приготовления раствора для приема внутрь (клюквенный, лаймовый, лесные ягоды) (рис. 7).

Рисунок 7. Состав действующих веществ, входящих в капсулы и пакетики Инфлюнета

Компоненты состава	Содержание действующих веществ в одной капсуле (разовая дозировка – 2 капсулы)	Пакетик Пакетик порошка содержит 5 г препарата
парацетамол	0,175 г	0,35 г
аскорбиновая кислота	0,15 г	0,3 г
янтарная кислота	0,06 г	0,12 г
рутозид (форма тригидрата)	0,01 г	0,02 г
фенилэфрина гидрохлорид	0,025 г	0,05 г
ряд вспомогательных веществ	гипролоза – 4,5 мг, кремния диоксид коллоидный – 2,5 мг, лактозы моногидрат – 21,3 мг, магния стеарат – 4,2 мг	в т. ч. один из ароматизаторов: клюквенный, лаймовый, со вкусом лесных ягод

Препарат назначают внутрь после еды – по 2 капсулы или по 1 пакетик с интервалом 4–6 ч, но не более 4 раз/сут в течение 3 дней. Максимальная суточная доза – 8 капсул или 4 пакетика.

ИНФЛЮНЕТ®

**ОТ СИМПТОМОВ
ПРОСТУДЫ И ГРИППА
С ЯНТАРНОЙ
КИСЛОТОЙ**

Парацетамол

Фенилэфрин

Янтарная кислота усиливает положительное действие других компонентов и обладает антиоксидантным действием

Рутозид

Аскорбиновая кислота

НАСМОРК

ЖАР

ОЗНОБ

ИНФЛЮНЕТ®

ИНФЛЮНЕТ®

ИНФЛЮНЕТ®

ИНФЛЮНЕТ®

ANVI

cotek

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ!

Рисунок 8. Терапевтические эффекты препарата Инфлюнет

Механизм действия лекарственных компонентов в составе Инфлюнета	Эффекты
Парацетамол жаропонижающее, обезболивающее действие	Устраняет головную боль, боль в горле и мышцах, снижает повышенную температуру тела
Фенилэфрин гидрохлорид стимулирует постсинаптические α-адренорецепторы	Уменьшает отек и гиперемию слизистой оболочки носа, восстанавливает свободное дыхание, снижает давление в околоносовых пазухах и среднем ухе
Аскорбиновая кислота (витамин С)	Участвует в регуляции углеводного обмена, окислительно-восстановительных процессах, синтезе стероидных гормонов, регенерации тканей, активирует иммунные реакции, уменьшает проницаемость капилляров, усиливает детоксикационную функцию печени, регулирует процессы свертываемости крови. Восполняет дефицит витамина С при простудных заболеваниях
Янтарная кислота усиливает биохимические и физиологические восстановительные процессы	Обладает гепатопротекторным, иммуномодулирующим и антиоксидантным действием. Активирует энергетические процессы в митохондриях, нормализует проницаемость клеточных мембран, является интермедиантом цикла Кребса. В сочетании с ЛС усиливает их положительное действие и уменьшает проявления токсических эффектов

Комбинированный препарат Инфлюнет оказывает жаропонижающее, обезболивающее, ангиопротекторное, антиконгестивное (противоотечное) действие (рис. 8).

В качестве симптоматического средства может быть использован АнвиМакс, который является классическим комбинированным препаратом с противовирусным компонентом для лечения гриппа и ОРВИ.

В состав АнвиМакса входят следующие действующие вещества: парацетамол, кислота аскорбиновая, глюконат кальция, римантадин, рутозид, лоратадин, в связи с чем он обладает различными клиническими эффектами: жаропонижающим, анальгезирующим, антигистаминным, противовирусным, интерферогенным, ангиопротекторным (рис. 9).

Выбор симптоматической терапии определяется особенностью и тяжестью клинических проявлений гриппа и ОРВИ. В последние годы практически врачи отдают предпочтение препаратам, оказывающим комбинированное действие на симптомы ОРВИ и гриппа

Выпускается АнвиМакс в виде порошка с разными вкусами, например лимонным, лимонным с добавлением меда, черносмородиновым, малиновым. Порошок АнвиМакс используется для приготовления раствора для

перорального приема. Выпускается препарат и в виде капсул двух видов: синих и красных – для приема внутрь по 10 штук в ячейковой упаковке.

Такой состав препарата АнвиМакс позволяет добиться быстрого клинического эффекта даже у пациентов с сопутствующими аллергическими заболеваниями, а также назначать его при сахарном диабете и гипертонии.

Как уже отмечалось, при гриппе и ОРВИ значительно снижается качество жизни пациентов, которое определяется в соответствии с рекомендациями ВОЗ (рис. 10).

Анализ литературных данных показывает, что с начала 1990-х гг. число публикаций, посвященных вопросам качества жизни, во всем мире ежегодно увеличивается почти на треть. Около половины из них касается онкологических больных, больных с сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями. Но и миллионы больных гриппом и ОРВИ также отмечают значительное снижение качества жизни, говорят, что испытывают ощущения – как будто их «переехал грузовик». Нередко заболевание сопровождается чувством случившегося несчастья. Есть данные, что при легких формах гриппа качество жизни снижается примерно на 30%. При осложнениях: гаймори-

Рисунок 9. Терапевтические эффекты препарата АнвиМакс

Механизм действия препарата в составе Инфлюнета	Эффекты
Парацетамол обладает обезболивающим и жаропонижающим действием	Устраняет головную боль, боль в горле и мышцах, снижает повышенную температуру тела
Лоратадин – блокатор H1-гистаминовых рецепторов	Предупреждает развитие отека тканей, связанного с высвобождением гистамина
Аскорбиновая кислота	Участвует в регуляции окислительно-восстановительных процессов, способствует нормальной проницаемости капилляров, свертываемости крови, регенерации тканей, играет положительную роль в развитии иммунных реакций организма, восполняет дефицит витамина С
Римантадин обладает противовирусной активностью в отношении вируса гриппа А	Блокируя M2-каналы вируса гриппа А, нарушает его способность проникать в клетки и высвобождать рибонуклеопротеид, ингибируя тем самым важнейшую стадию репликации вирусов. Индуцирует выработку интерферонов альфа и гамма. При гриппе, вызванном вирусом В, римантадин оказывает антиоксидантное действие
Рутозид является ангиопротектором	Уменьшает проницаемость капилляров, отечность и воспаление, укрепляет сосудистую стенку. Тормозит агрегацию и увеличивает степень деформации эритроцитов
Кальция глюконат – источник ионов кальция	Предотвращает развитие повышенной проницаемости и ломкости сосудов, обуславливающих геморрагические процессы при гриппе и ОРВИ, оказывает антиаллергическое действие (механизм неясен)

Рисунок 10. Критерии качества жизни, рекомендованные ВОЗ

Физические. Сила, энергия, усталость, боль, дискомфорт, сон, отдых

Психологические. Положительные эмоции, мышление, изучение, запоминание, концентрация внимания, самооценка, внешний вид, негативные переживания

Уровень самостоятельности. Повседневная активность, работоспособность, зависимость от лекарств и лечения

Общественная жизнь. Личные взаимоотношения, общественная ценность субъекта, сексуальная активность

Окружающая среда. Благополучие, безопасность, быт, обеспеченность, доступность и качество медицинского и социального обеспечения, доступность информации, возможность обучения и повышения квалификации, досуг, экология (поллютанты, шум, населенность, климат и пр.)

Духовность. Религия, личные убеждения

Установлено, что КЖ изменяется во времени в зависимости от состояния больного, обусловленного рядом эндогенных и экзогенных факторов. Данные о КЖ позволяют осуществлять постоянный мониторинг состояния больного и в случае необходимости проводить коррекцию терапии

тах, пневмонии (до 65% госпитализированных больных гриппом), фронтитах, отитах, токсическом повреждении миокарда – качество жизни снижается в прямой зависимости от степени тяжести гриппа (ОРВИ), осложнений и сопутствующих заболеваний.

Это требует дополнительного включения медикаментозной терапии, повышения финансовых затрат на лечение и проведение реабилитационных мероприятий.

В связи с этим еще раз хочется обратить внимание на комплексный препарат Инфлюнет. Содержащаяся в составе препарата янтарная кислота служит мощным антиоксидантом, препятствующим образованию свободных радикалов и оказывающим стабилизирующее действие на проницаемость сосудистой стенки. Янтарная кислота усиливает восстановительные процессы, обладает иммуномодулирующим действием, способствует активизации энергетических процессов, помогает нормализовать проницаемость клеточных мембран.

Вирус гриппа отличается высокой вирулентностью, контагиозностью, низкой иммуногенностью и чрезвычайно высокой изменчивостью

Хорошо известно, что снижению качества жизни способствует астенический синдром, нередко развивающийся на фоне перенесенного инфекционного процесса. Он проявляется слабостью, сонливостью, нарушениями сна, потливостью. Коррекции астенических нарушений любого генеза способствует использование средств, способствующих оптимизации энергетического обмена, в частности янтарной кислоты. Результаты, полученные при использовании препаратов, содержащих янтарную кислоту, в коррекции астении у больных с неврологическими

процессами, вертеброгенным болевым синдромом и прочим, позволяют предположить, что подобный эффект является востребованным и при лечении больных с ОРВИ и гриппом [10].

Таким образом, кажущаяся беспомощность в борьбе с гриппом и ОРВИ связана как с особенностями свойств вирусов, так и уровнем здоровья населения и медико-социальными проблемами в человеческом обществе.

Янтарная кислота усиливает восстановительные процессы, обладает иммуномодулирующим действием, способствует активизации энергетических процессов, помогает нормализовать проницаемость клеточных мембран

Вирус гриппа отличается высокой вирулентностью, контагиозностью, низкой иммуногенностью и чрезвычайно высокой изменчивостью. Кроме того, вирусы гриппа А способны заражать и циркулировать в организме не только человека, но и других животных. При этом создается возможность к созданию новых подтипов вируса гриппа А.

И сегодня, и в будущем существует реальная угроза появления новых вирусов гриппа на основе скрещивания «свиного», «птичьего» и других вирусов.

Борьба с гриппом и ОРВИ требует интегрального подхода и должна осуществляться общими усилиями органов здравоохранения, государственной поддержки, с широким внедрением новейших достижений фундаментальной и прикладной науки.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. F. Munoz. Influenza virus infection in infancy and early childhood. *Ped Resp Rev*, 2003, 4: 99-104.
2. Nair H, Brooks WA, Katz M, Roca A, Berkley JA, Madhi SA et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2011, 378(9807): 1917- 1930. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61051-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61051-9).
3. Чешик С.Г. Грипп. *Детские инфекции*, 2005, 4(4): 56-63.
4. Лусс Л.В., Костинов М.П. Основные принципы лечения и профилактики гриппа. Поствакцинальные реакции и осложнения: мифы и реальность. *Доктор. Ру*, 2008, 2: 5-10.
5. Елкина Т.Н., Пирожкова Н.И., Грибанова О.А., Лиханова М.Г. Комплексная терапия респираторных заболеваний у детей дошкольного возраста на педиатрическом участке. *Лечащий врач*, 2014, 2: 86-91.
6. World Health Organization (WHO). Interim epidemiological surveillance standards for influenza. Geneva: WHO; 2012. Accessed 4 Sep 2013. Global epidemiological surveillance standards for influenza, 2013, available from: http://www.who.int/influenza/resources/documents/influenza_surveillance_manual/en/.
7. Бабаченко И.В., Шарипова Е.В., Беликова Т.Л. Подходы к терапии ОРВИ у детей в стационаре и поликлинике. *Медицинский Совет*, 2017, 1: 94-99. DOI:10.21518/2079-701X-2017-1-94-99.
8. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A(H1N1) 2009 and other Influenza Viruses. Revised February 2010.
9. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Постановление от 18 ноября 2013 г. №63 об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2.3117-13 «Профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций». <http://www.gcgie.ru/document/SP-3-1-2-3117-13.pdf>.
10. Оковитый С.В., Суханов Д.С., Заплутанов В.А., Смагина А.Н. Антигипоксанты в современной клинической практике. *Клиническая медицина*, 2012, 90(9): 69-74.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ЖЕЛЕЗА (III) ГИДРОКСИД ПОЛИМАЛЬТОЗАТ

ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ

Цель исследования. Изучение клинической эффективности и безопасности препарата железа (III) гидроксид полимальтозат (мальтофер) при лечении железодефицитной анемии у детей.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ историй болезни пациентов-детей с железодефицитной анемией, которым назначали препарат железа (III) гидроксид полимальтозат в стандартных дозах в течение курса стационарного лечения.

Результаты. При применении препарата железа (III) гидроксид полимальтозат отмечается положительная динамика всех исследованных гематологических показателей. Побочных реакций не зарегистрировано. Более существенный прирост уровня гемоглобина, а также более значительное увеличение цветового показателя и среднего содержания гемоглобина в эритроците регистрируется у пациентов-девочек по сравнению с мальчиками.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, препарат железа, клиническая эффективность и безопасность.

L.V. LOVTSOVA, MD

NIZHNY NOVGOROD STATE MEDICAL ACADEMY, RUSSIA'S MINISTRY OF HEALTH

Administration of iron(III)-hydroxide polymaltose in the treatment of iron deficiency anemia in children

Purpose of the study. To study the clinical efficacy and safety of iron(III)-hydroxide polymaltose (Maltofer) in the treatment of iron deficiency anemia in children.

Material and methods. A retrospective study of medical records of pediatric patients with iron deficiency anemia who received iron(III)-hydroxide polymaltose in standard doses during the course of inpatient treatment.

Results. Administration of iron(III)-hydroxide polymaltose was associated with a positive dynamics of the studied hematological parameters. No adverse reactions were reported. Girls demonstrated a more significant increase in hemoglobin levels and a more significant increase in the color index and mean cell hemoglobin compared to boys.

Keywords: iron deficiency anemia, iron preparation, clinical efficacy and safety.

ВВЕДЕНИЕ

Дефицит железа остается одной из основных проблем здравоохранения во всем мире и отмечается у 30% населения планеты [5].

Проблема дефицита железа актуальна в связи с его широким распространением в популяции и вследствие полиорганной патологии, развивающейся на его фоне, поскольку железо, являясь составной частью многих ферментов, участвует в процессах жизнеобеспечения различных тканей [7, 8, 13]. От содержания железа в организме зависят процессы адаптации, биоритмы обменных процессов, состояние иммунной системы [10, 14].

Доказана связь дефицита железа и его клинически выраженной формы – железодефицитной анемии – в раннем детском возрасте с замедлением психомоторного развития, необратимыми изменениями когнитивных функций [6, 9].

Серьезность последствий дефицита железа требует проведения длительной терапии. Однако применение препаратов железа сопровождается развитием побочных реакций, возникновение которых зависит как от самого препарата, так и от его дозы. Доказано, что при применении препаратов двухвалентного железа побочные эффекты (головная боль, головокружение, гиперемия кожи, аллергические реакции, боль в животе, зубная боль, боль

в горле, тошнота, рвота, запор или диарея, слабость, ощущение давления за грудиной, раздражительность) наблюдаются чаще, чем при назначении препаратов трехвалентного железа [1, 12]. Нежелательные побочные реакции существенно снижают приверженность пациентов к лечению препаратами железа [2].

В связи с вышеуказанным исследованием клинической эффективности и безопасности различных железосодержащих препаратов являются актуальной задачей клинической фармакологии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение клинической эффективности и безопасности препарата железа (III) гидроксид полимальтозат (мальтофер) при лечении железодефицитной анемии у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Работа выполнена на кафедре общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России, в дизайне ретроспективного наблюдения. Для анализа использованы истории болезни детей, проходивших стационарное лечение в 2000–2004 гг. В исследование включены дети с железодефицитной анемией алиментарного происхождения, легкой степени (уровень гемоглобина

109–90 г/л; количество эритроцитов менее $3,66 \times 10^{12}/л$; цветовой показатель ниже 0,85; гипохромия эритроцитов; уровень сывороточного железа ниже 14 мкмоль/л, без сопутствующей патологии, в возрасте от 1 года до 6 лет (56 человек, в т. ч. 30 мальчиков и 26 девочек). Все пациенты получали препарат железа (III) гидроксид полимальтозат (мальтофер) в среднем по 30 капель, 1 раз в сутки (суточная доза – 75 мг Fe^{3+}) в течение курса стационарного лечения, который составил 21 сутки.

Исследования количества эритроцитов (Er), ретикулоцитов (Re), среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH) проводили с помощью цитометра «Стимул+». Цветовой показатель (ЦП), среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците (MCHC), гематокрит (Ht), средний объем эритроцитов (MCV) и коэффициент насыщения трансферрина (КНТ) рассчитывали по соответствующим формулам. Морфологические особенности эритроцитов изучали при микроскопии мазка крови. Уровень гемоглобина (Hb), общую железосвязывающую способность сыворотки (ОЖСС) и концентрацию сывороточного железа (СЖ) определяли колориметрическим методом, содержание ферритина сыворотки (СФ) – методом твердофазного иммуноферментного анализа. Все показатели исследовали до начала (I обследование) и через 21 сутки терапии (II обследование).

Кроме того, оценивали сроки редукции основных клинических симптомов в процессе лечения, а также побочные эффекты на изучаемый препарат железа.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием программ «Stadia 7.0/prof» и Microsoft Excel и оценкой уровня значимости различий между двумя выборками с помощью параметрических (Стьюдента, Фишера) и непараметрических критериев (Вилкоксона, знаков, Ван-дер-Вардена). Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – средняя арифметическая, m – стандартная ошибка средней величины.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В течение курса стационарного лечения препаратом железа (III) гидроксид полимальтозат отмечается редукция таких анемических симптомов, как повышенная утомляемость, слабость и снижение аппетита.

Уровень Hb увеличивается по сравнению с результатами первого обследования на $5,52 \pm 0,76$ г/л, $P < 0,001$ у мальчиков и на $9,28 \pm 1,33$ г/л, $P < 0,001$ у девочек (табл. 1). Обращает на себя внимание, что у девочек общий прирост Hb является более значительным, чем у мальчиков ($P < 0,01$). При этом тенденция к повышению уровня Hb отмечается у 100% пациентов-девочек и 97% мальчиков.

Количество Er при применении препарата железа (III) гидроксид полимальтозат повышается на $0,29 \pm 0,06 \times 10^{12}/л$, $P < 0,05$ и на $0,22 \pm 0,03 \times 10^{12}/л$ соответственно у мальчиков и девочек (табл. 1). Повышение содержания Er отмечается у 70% мальчиков и 73% девочек.

Содержание Re у пациентов-мальчиков увеличивается на $10,79 \pm 1,12\%$, $P < 0,001$, у девочек – на $13,65 \pm 1,25\%$, $P < 0,001$ (табл. 1) и регистрируется у 100% пациентов.

Показатель Ht повышается у мальчиков на $1,19 \pm 0,40\%$, $P < 0,01$, у девочек – на $1,61 \pm 0,43\%$, $P < 0,01$ (табл. 1).

ЦП при назначении препарата железа (III) гидроксид полимальтозат увеличивается на $0,02 \pm 0,01$, $P < 0,01$ и $0,05 \pm 0,01$, $P < 0,001$ соответственно у мальчиков и девочек ($P < 0,01$ между мальчиками и девочками) (табл. 1).

Увеличение MCH у мальчиков составляет $0,74 \pm 0,19$ пг, у девочек – $1,69 \pm 0,36$ пг ($P < 0,001$ по сравнению с данными первого обследования и мальчиками) (табл. 1).

MCHC повышается статистически значимо только у девочек – на $1,29 \pm 0,53$ г/л, $P < 0,01$ (табл. 1).

Увеличение MCV у мальчиков составляет $2,47 \pm 0,51$ мкм³, $P < 0,01$ и $2,88 \pm 0,70$ мкм³, $P < 0,01$ у девочек (табл. 1).

Кроме того, после применения препарата железа (III) гидроксид полимальтозат отмечается тенденция к уменьшению частоты микроцитоза, а также снижение частоты гипохромии выраженностью «три плюса», причем среди мальчиков – статистически значимое (с 16,67 до 3,33%, $P < 0,05$), и тенденция к уменьшению частоты гипохромии выраженностью «два плюса». Частота анизоцитоза выраженностью «три плюса» при этом несколько уменьшается, а выраженностью «два плюса» снижается статистически значимо (у мальчиков с 46,67 до 23,33%, у девочек – с 34,62 до 11,54%, $P < 0,05$).

Снижение ОЖСС сыворотки составляет у мальчиков $3,88 \pm 0,48$ мкмоль/л ($P < 0,01$), а у девочек $3,64 \pm 0,36$ мкмоль/л ($P < 0,01$) (табл. 2). При этом отмечается уменьшение числа пациентов, у которых ОЖСС сыворотки превышает нормальные значения (63 мкмоль/л), причем

Таблица 1. Динамика показателей «красной крови» ($M \pm m$)

Показатель	Этап исследования	Группы пациентов	
		мальчики	девочки
Hb, г/л	I обследование	95,28 $\pm$ 1,99	94,02 $\pm$ 2,15
	II обследование	100,80 $\pm$ 1,97*	103,30 $\pm$ 2,19*;**
Er, $\times 10^{12}/л$	I обследование	3,62 $\pm$ 0,09	3,64 $\pm$ 0,12
	II обследование	3,91 $\pm$ 0,08*	3,86 $\pm$ 0,11
Re, %	I обследование	8,83 $\pm$ 1,19	7,83 $\pm$ 1,04
	II обследование	19,62 $\pm$ 1,06*	21,48 $\pm$ 1,32*
Ht, %	I обследование	29,03 $\pm$ 0,58	28,75 $\pm$ 0,55
	II обследование	30,22 $\pm$ 0,56*	30,36 $\pm$ 0,75*
ЦП	I обследование	0,77 $\pm$ 0,02	0,76 $\pm$ 0,02
	II обследование	0,79 $\pm$ 0,02*	0,81 $\pm$ 0,02*;**
MCH, пг	I обследование	20,30 $\pm$ 0,65	20,82 $\pm$ 0,83
	II обследование	21,04 $\pm$ 0,66*	22,51 $\pm$ 0,72*;**
MCHC, г/л	I обследование	32,93 $\pm$ 0,49	32,74 $\pm$ 0,70
	II обследование	33,67 $\pm$ 0,55	34,03 $\pm$ 0,62*
MCV, мкм ³	I обследование	60,70 $\pm$ 1,56	61,12 $\pm$ 1,58
	II обследование	63,17 $\pm$ 1,42*	64,00 $\pm$ 1,56*

Примечания: * – уровень значимости различий по сравнению с результатами I обследования; ** – с аналогичным показателем у мальчиков.

Таблица 2. Динамика показателей обмена и запасов железа в организме ($M \pm m$)

Показатель	Этап исследования	Группы пациентов	
		мальчики	девочки
ОЖСС, мкмоль/л	I обследование	81,18 $\pm$ 2,28	79,35 $\pm$ 3,18
	II обследование	77,30 $\pm$ 2,21*	75,71 $\pm$ 2,97*
СЖ, мкмоль/л	I обследование	6,59 $\pm$ 0,42	6,50 $\pm$ 0,39
	II обследование	9,51 $\pm$ 0,38*	9,21 $\pm$ 0,35*
КНТ, %	I обследование	8,68 $\pm$ 0,62	9,32 $\pm$ 0,72
	II обследование	13,21 $\pm$ 0,51*	13,35 $\pm$ 0,69*
СФ, мкг/л	I обследование	7,01 $\pm$ 1,89	8,97 $\pm$ 2,24
	II обследование	8,72 $\pm$ 1,12*	10,43 $\pm$ 3,49

Примечание: * – уровень значимости различий по сравнению с результатами I обследования.

среди мальчиков – статистически значимое (со 100 до 86,67%, $P < 0,05$).

Уровень СЖ увеличивается на $2,92 \pm 0,32$ мкмоль/л, $P < 0,001$ у мальчиков и $2,71 \pm 0,26$ мкмоль/л, $P < 0,001$ у девочек (табл. 2).

КНТ повышается у мальчиков на $4,53 \pm 0,37\%$, $P < 0,001$, а у девочек – на $4,03 \pm 0,29\%$, $P < 0,001$ (табл. 2).

Повышение уровня СФ составляет $1,71 \pm 0,19$ мкг/л у мальчиков и $1,46 \pm 0,13$ мкг/л у девочек (табл. 2).

При применении препарата железа (III) гидроксид полимальтозат в течение курса стационарного лечения побочных реакций не зарегистрировано.

Таким образом, анализ полученных результатов свидетельствует о том, что на фоне препарата железа (III) гидроксид полимальтозат отмечается положительная динамика всех изученных гематологических показателей. Более существенный прирост уровня гемоглобина, а также более значительное увеличение цветового показателя и среднего содержания гемоглобина в эритроците регистрируется у пациентов-девочек по сравнению с мальчиками. Половые различия в динамике указанных гематологических показателей, по-видимому, связаны с особенностями фармакокинетики препаратов трехвалентного железа, при приме-

нии которых, прежде всего, происходит насыщение депо [11]. При этом запасы железа у мужчин значительно (на 100–200%) превышают таковые у женщин [3], в связи с чем насыщение депо и гемоглобина железом у мужчин, по-видимому, происходит медленнее, чем у женщин.

Положительным является тот факт, что при применении препарата железа (III) гидроксид полимальтозат в течение курса лечения побочные эффекты не зарегистрированы. Это, по-видимому, связано с тем, что препарат железа (III) гидроксид полимальтозат представляет собой макромолекулярный комплекс гидроокиси трехвалентного железа, который практически не диссоциирует в просвете желудочно-кишечного тракта, следовательно, не высвобождает свободного железа и не вызывает раздражения слизистой. Физиологические процессы саморегулирования всасывания при этом полностью исключают возможности передозировки и отравления, прекращая резорбцию препарата по принципу обратной связи [4].

Следует учитывать также данные литературы, свидетельствующие о том, что препарат железа (III) гидроксид полимальтозат является менее токсичным по сравнению с солевыми препаратами железа. В частности, установлено, что средняя смертельная доза (DL_{50}) сульфата железа составляет 230 мг/кг, глюконата – 430 мг/кг, fumarата – 630 мг/кг, а мальтофера – 2000 мг/кг [15].

ВЫВОДЫ

1. Препарат железа (III) гидроксид полимальтозат в течение курса стационарного лечения обуславливает положительную динамику показателей не только «красной крови», но и обмена, а также запасов железа в организме при отсутствии побочных эффектов на препарат, что свидетельствует о его клинической эффективности и безопасности.
2. Существуют половые различия в динамике гематологических показателей на фоне препарата железа (III) гидроксид полимальтозат – более существенное их восстановление у девочек по сравнению с мальчиками, что необходимо учитывать в процессе лечения детей с железodefицитной анемией.



ЛИТЕРАТУРА

1. Верткин А.Л., Городецкий О.В., Годулян О.В. Сравнительная эффективность и переносимость различных железосодержащих препаратов у больных железodefицитной анемией. *РМЖ*, 2004, 12(5): 309–315.
2. Городецкий В.В., Годулян О.В. Железodefицитные состояния и железodefицитные анемии: диагностика и лечение. М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2004. 28 с.
3. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Часть 2. Основы патохимии. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2000. 688 с.
4. Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Малова Н.Е. Выбор препарата железа для ферротерапии железodefицитной анемии у детей. *Педиатрия и неонатология*, 2003, 2: 17–21.
5. Лечение железodefицитной анемии. Международные рекомендации. *Клиническая фармакология и терапия*, 2001, 1: 40–41.
6. Румянцев А.Г. Роль дефицита железа в структуре расстройств здоровья у детей. Дефицит железа и железodefицитная анемия у детей. М.: Славянский диалог, 2001: 25–35.
7. Румянцев А.Г., Чернов В.М. Железodefицитные состояния у детей раннего возраста. Лекции по педиатрии. Патология новорожденных и детей раннего возраста. Под ред. В.Ф. Демина, С.О. Ключикова. М., 2001: 54–63.
8. Самсыгина Г.А. Железodefицитная анемия у детей: профилактика и лечение. *Лечащий врач*, 2001, 5: 18–23.
9. Серов В.Н., Орджоникидзе Н.В. Анемия: акушерские и перинатальные аспекты. *Медицинский реферативный журнал*, 2004, 12(1): 12–15.
10. Devaki PB, Chandra RK, Geisser P. Effect of oral supplementation with iron(III)-hydroxide polymaltose complex on the immunological profile of adolescents with varying iron status. *Arzneimittelforschung*, 2007, 57(6A): 417–425.
11. Johnson G, Jacobs P. Bioavailability and the mechanisms of intestinal absorption of iron from ferrous ascorbate and ferric polymaltose in experimental animals. *Exp. Hematol.*, 1990, 18: 1064–1069.
12. Jones TA, Parma SC. Oral mucosal ulceration due to ferrous sulphate tablets: report of a case. *Dent Update*, 2006, 33(10): 632–633.
13. Surico G et al. Parenteral iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in children. *Ann. Hematol.*, 2002, 81: 154–157.
14. Wang HL et al. Attenuated inflammatory responses in hemochromatosis reveal a role for iron in the regulation of macrophage cytokine translation. *J. Immunol.*, 2008, 15, 181(4): 2723–2731.
15. Whittaker P et al. Acute toxicity of carbonyl iron and sodium iron EDTA compared with ferrous sulfate in young rats. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2002, 36(3): 280–286.

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 «Руспресса»,
тел. (495) 729-47-00, тел. (495)
651-82-19

ЗАО «Прессинформ»,
тел. (812) 786-58-29

**ПО ВСЕМ ИНТЕРЕСУЮЩИМ ВОПРОСАМ
ОБРАЩАЙТЕСЬ В ОТДЕЛ ПОДПИСКИ**

☎ (495) 780-34-25 📠 (495) 780-34-26 ✉ podpiska@remedium.ru

Льготная подписка со скидкой

На наших сайтах: www.remedium.ru, www.med-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
	БИК	044525225
Банк получателя: ПАО «Сбербанк России» г. Москва	К/Сч. №	30101810400000000225

АРХИВ ЖУРНАЛА ДОСТУПЕН НА САЙТЕ

WWW.MED-SOVET.PRO



О.А. ГРОМОВА¹, д.м.н., И.Ю. ТОРШИН², к.ф.-м.н., Е.А. ДИБРОВА³, к.э.н.,
А.В. ГИЛЕЛЬС^{1,2}, В.И. ДЕМИДОВ¹, к.м.н.

¹ Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России

² Московский физико-технический институт (государственный университет), Долгопрудный

³ Медицинская корпорация RHANA, Москва

ГИДРОЛИЗАТЫ ПЛАЦЕНТЫ ЧЕЛОВЕКА

В РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ТЕРАПИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ХРЯЩА И СУСТАВОВ

Одним из перспективных направлений клинического применения препаратов на основе гидролизатов плаценты человека (ГПЧ) является лечение ревматоидного артрита. Показано, что пептидные компоненты ГПЧ могут способствовать существенному ускорению восстановления соединительной ткани за счет противовоспалительного и трофического действия. Представлены результаты экспериментальных исследований препаратов на основе ГПЧ для терапии моделей артрита. Рассмотрены перспективы клинического применения препаратов ГПЧ для лечения артрита.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, остеоартроз, пептиды, регенеративная терапия.

O.A. GROMOVA¹, MD, I.Y. TORSHIN², Mathematics Physics PhD, E.A. DIBROVA³, PhD in Economics,
A.V. GILELS^{1,2}, V.I. DEMIDOV¹, PhD in Medicine

¹ Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

² Moscow Institute of Physics and Technology (State University)

³ RHANA, Moscow

HUMAN PLACENTA HYDROLYZATES IN RECONSTRUCTIVE THERAPY OF CONNECTIVE TISSUE OF CARTILAGE AND JOINTS

Treatment of rheumatoid arthritis is one of the promising directions for the clinical application of human placenta hydrolysates (HPH). HPH peptide components can contribute to a significant acceleration of recovery of connective tissue due to anti-inflammatory and trophic effects. The results of experimental studies of HPH-containing medications for the treatment of arthritis models are presented. The prospects for clinical applications of HPH-containing preparations for the treatment of arthritis are discussed.

Keywords: rheumatoid arthritis, osteoarthritis, peptides, regenerative therapy.

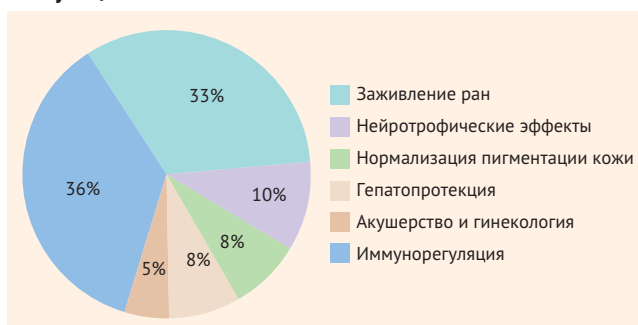
ВВЕДЕНИЕ

Препараты на основе гидролизатов плаценты человека (ГПЧ) используются в современной клинической медицине начиная с первой четверти XX в. Во многом клиническое использование ГПЧ стало возможным благодаря результатам, полученным известнейшим российским офтальмологом и хирургом В.П. Филатовым (1875–1956) [1]. С 1940-х гг. ГПЧ все более активно начинают исследоваться и в других странах (Германия, Япония, Индия, Франция) [2]. К настоящему времени опубликовано более 4500 статей по эффектам ГПЧ. Результаты проведенных исследований указали на широкий спектр возможного клинического применения ГПЧ: иммуномодуляция, ранозаживление, нейротрофические эффекты, нормализация пигментации кожи, гепатопротекция и др. (рис. 1).

Одним из перспективных направлений использования препаратов на основе ГПЧ представляется лечение ревматоидного артрита – хронического воспалительного заболевания, приводящего к прогрессирующей деструкции хрящевой ткани суставов и эрозии костной ткани. У пациентов с ревматоидным артритом, особенно у женщин и пациентов с депрессией, все большее распространение получают методы комPLEMENTАРНОЙ и АЛТЕРНАТИВНОЙ медицины, включающие, в частности, инъекции ГПЧ [3].

Экспериментальные [4, 5] и клинические [6, 7] исследования, проведенные в 1950–1960-х гг., показали эффективность использования плацентарных препаратов при лечении артритов [8]. На моделях остеоартроза у кроликов, вызванного моноиодоацетатом, применение ГПЧ ингибировало деградацию протеогликана в суставном хряще, подавляло активность матричных коллагеназ 2 и 9, избыточная активность которых приводит к ускоренной деградации коллагеновых волокон соединительной ткани. Показано, что применение ГПЧ оказы-

Рисунок 1. Использование плацентарных препаратов в мировой практике. Указан % исследований по соответствующей тематике



вало проекторный эффект на хрящевую ткань коленных суставов [9].

Далее последовательно рассмотрены молекулярно-физиологические механизмы действия ГПЧ на регенерацию соединительной ткани, результаты экспериментальных исследований ГПЧ на моделях артрита и перспективы клинического применения препаратов на основе ГПЧ для терапии артрита и других патологий костно-мышечной и костно-связочной систем.

МОЛЕКУЛЯРНО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ГПЧ НА РЕГЕНЕРАЦИЮ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Использование ГПЧ для ускорения процессов регенерации тканей (например, ранозаживления) основано на противовоспалительном, трофическом и антитромботическом эффектах ГПЧ. В эксперименте на модели резаной раны (выполнена биопсия эпителия длиной 8 мм) ГПЧ применялись топически и внутривенно (2,5 мл/кг). При обоих путях введения использование ГПЧ соответствовало значительному сокращению размера раны ($p < 0,05$), индекса тяжести состояния раны ($p < 0,05$), уменьшению среднего количества дней, необходимых для полного заживления ($p < 0,01$), значительному приросту эластичности рубца и прочности на растяжение ($p < 0,01$), заметному увеличению общего тканевого содержания ДНК и белков (в частности, коллагена) [10].

Важным компонентом регенеративного действия ГПЧ является *противовоспалительный эффект*. В эксперименте введение препарата стандартизированного ГПЧ в/в достоверно снижало уровни *ФНО-α* и *фермента синтеза простагландинов ЦОГ-2* при избыточно повышенных уровнях/активности этих белков. На моделях артрита отмечены снижение воспаления и повышение болевого порога [11].

Следует отметить, что ГПЧ также характеризуются выраженным *противоболевым эффектом*. В эксперименте ГПЧ значительно ингибировал выработку фактора некроза опухоли альфа и циклооксигеназы-2, синтезирующей провоспалительные простагландины. В модели хронического артрита применение ГПЧ ослабляет отек, снижает образование гранулемы, увеличивает болевой порог в тесте Рэндалл – Селитто и продлевает время реакции крыс при нагреве поверхности кожи инфракрасными лучами [11].

Регенеративный, противовоспалительный и противоболевой эффекты ГПЧ обусловлены компонентами пептидного состава. К настоящему времени было предложено несколько различных молекулярных и физиологических механизмов, объясняющих ранозаживляющий эффект ГПЧ: увеличение уровней ростовых факторов фибробластов (ФРФ) [12], быстрая миграция нейтрофилов к ране [13], синтез NO, важнейшего клеточного медиатора в заживлении ран [14]. В частности, в составе некоторых препаратов на основе ГПЧ был найден *противовоспалительный дипептид JBP485* (цикло-транс-4-гидроксипролилсерин), который снижает уровни секре-

ции и ФНО-альфа и проявляет антиапоптотический эффект (снижение уровней и активности каспазы-3 – фермента-активатора апоптоза клеток [15]).

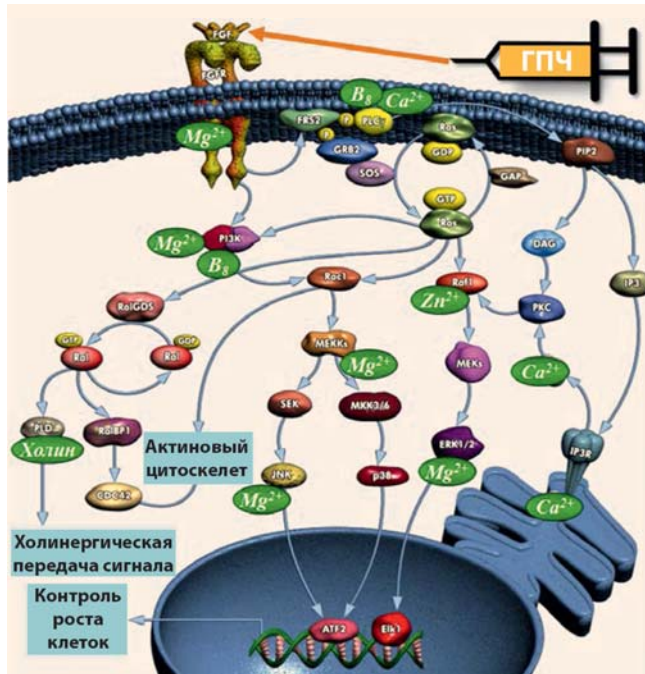
В работе [16] представлены результаты комплексного анализа пептидного состава одного из препаратов ГПЧ. В «легкой» фракции препарата (до 3000 Да) были найдены активный пептид нейромедина N и фрагмент активного пептида кокальцигенина. Было показано, что в состав данного препарата ГПЧ входят пептидные фрагменты факторов роста фибробластов (ФРФ), фактора роста гепатоцитов (ФРГ, англ. HGF), инсулиноподобного фактора роста (ИФР, англ. IGF), эпидермальный фактор роста (ЭФР, англ. EGF), фактор роста нервов (ФРН, англ. NGF) и др. Эти ростовые факторы значительно ускоряют процессы регенерации поврежденных тканей и в то же время не оказывают существенного воздействия на здоровые ткани.

Результаты проведенных исследований указали на широкий спектр возможного клинического применения ГПЧ: иммуномодуляция, ранозаживление, нейротрофические эффекты, нормализация пигментации кожи, гепатопротекция и др.

Для регенерации соединительной ткани наиболее важна активность *факторов роста фибробластов*, которые индуцируют клеточное деление фибробластов, хондроцитов, остеоцитов и других видов клеток соединительной ткани. Белки ФРФ связываются рецепторами ФРФ (FGFR) 4-х различных типов. Связываясь с одноименными рецепторами, ФРФ активируют несколько путей передачи сигнала, в т. ч. с участием таких широко известных сигнальных белков, как Mg-зависимые MAPK (митоген-активируемые протеинкиназы), ERK (внеклеточно регулируемые киназы), фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), фосфолипаза-C-гамма, JNK (Jun N-терминальная киназа) и PKC (протеинкиназа-C). Активация рецепторов вызывает фосфорилирование определенного тирозинового остатка белка FRS2, который затем взаимодействует с сигнальными белками Grb2, SOS, GAB1 и др. Эти начальные события способствуют устойчивой активации сигнального белка Ras, который, в свою очередь, активирует MEK-MAPK путь, ведущий к изменениям в транскрипции генов, отвечающих, в частности, за структуру соединительной ткани (рис. 2).

В составе препарата ГПЧ достоверно установлено присутствие пептида с аминокислотной последовательностью KIPYI [16], соответствующего биологически **активному пептиду нейромедина N**, характеризующемуся анальгезическим эффектом [17]. Низкоафинные рецепторы типа NTS2 играют важную роль в осуществлении антиноцицептивных свойств нейромедина. В экспериментальном исследовании [18] было показано, что связывание NTS2-рецепторами активного пептида нейромедина приводит к интернализации рецептора внутри клетки с последующей активацией внутриклеточного сигнального каскада внеклеточно-регулируемых киназ 1/2 (ERK1/2),

Рисунок 2. Сигнальные каскады рецепторов факторов роста фибробластов и кофакторы соответствующих белков



Сигнальный каскад рецепторов ФРФ (англ. FGF) достаточно сложен и включает взаимодействия десятков ферментов и других белков, указанных на диаграмме с использованием международных обозначений белков/генов. Активность многих из этих ферментов зависит от определенных нутриционных кофакторов (показаны на рисунке в зеленых овалах рядом с соответствующими белками) – прежде всего цинка, магния, кальция, холина и витамина В₈ (миоинозитол). В состав данного препарата ГПЧ входят значительные количества цинка

который, как известно, вовлечен в выживание клеток (нейронов, гепатоцитов, клеток эндотелия и др.). Интернализация рецептора (т.е. перемещение рецептора внутрь клетки) и активация сигнальных путей ERK1/2 относятся к числу молекулярно-клеточных механизмов осуществления анальгезии (рис. 3).

Заметим, что помимо анальгетического действия пептида нейромедина противоположное действие ГПЧ также осуществляется путем *ингибирования передачи сигналов по сигнальному каскаду МАРК внутри клеток микроглии*. Хорошо известно, что активация воспалительных реакций микроглии тесно взаимосвязана с нейропатической болью [19]. Клетки микроглии в культуре были предварительно обработаны 50 мкМ ГПЧ в течение 2 ч до обработки клеток провоспалительными липополисахаридами (ЛПС, 2 мкг/мл). ГПЧ снижал индуцированную ЛПС гибель клеток на 24% и тормозил вызванную ЛПС индукцию проапоптотического белка JNK-киназы на 23% [20]. Экспрессия ЦОГ-2 была увеличена после обработки клеток ЛПС, в то время как ГПЧ снижал экспрессию ЦОГ-2 в клетках (рис. 4), что способствовало снижению интенсивности воспаления, поддерживаемого микроглиальными клетками.

В одном из препаратов ГПЧ был найден фрагмент активного пептида кокальцигенина с аминокислотной последовательностью QKRAC, соответствующий фрагменту 79-83 активного пептида кокальцигенина [16]. Кокальцигенин, известный также как «относящийся к гену кальцитонина пептид» (calcitonin gene-related peptide, CGRP), способствует более полноценному и быстрому заживлению ран и переломов. Клинические и экспериментальные исследования показывают, что более высокая скорость заращения перелома ассоциирована с более высокими уровнями пептида CGRP в сыворотке [21], снижается уровень провоспалительного белка ФНО-альфа [22].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ГПЧ ПРИ АРТРИТЕ

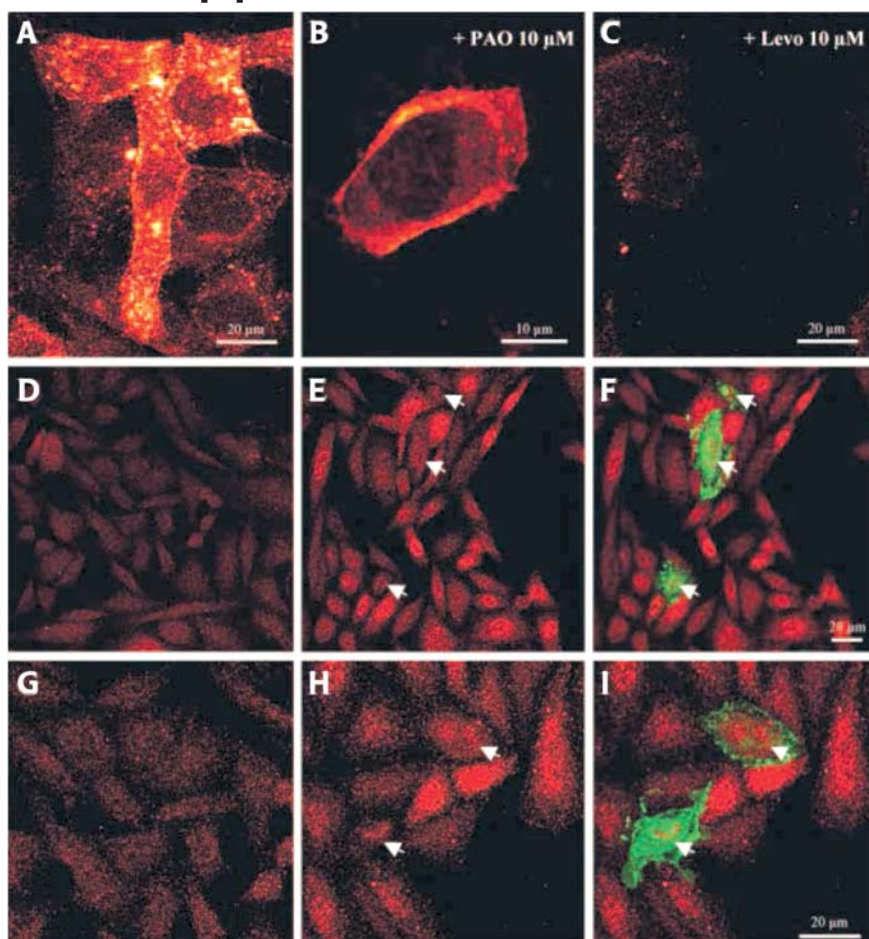
Стандартизированный ГПЧ проявляет *противовоспалительное и обезболивующее действие в моделях артрита и отека*. В частности, ГПЧ достоверно ингибирует выработку ФНО-альфа и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в макрофагах, стимулированных провоспалительными липополисахаридами. Внутривентрикулярные инъекции ГПЧ в дозах 0,33, 1, 3 и 6 мл/кг дозозависимо уменьшали образование гранулемы в каррагинановой модели отека и моделировании хронического артрита задней лапы адьювантом Фрейнда. ГПЧ также увеличил порог болевой чувствительности в тесте Рэндалла – Селитто, латентность в тесте «горячая пластина» и время реакции в тесте «отдергивание хвоста» [23].

ГПЧ оказывает защитное действие на деградацию хряща в модели остеоартрита (внутрисуставное введение 3 мг монойодацетата). Начиная с 14-х сут после создания модели ГПЧ вводили внутрь сустава 1 раз в день в течение 14 сут. Посредством рентгенографии, гистологии и оценки активности фермента деградации хряща MMP-2 (желатиназы) показано, что ГПЧ тормозил деградацию протеогликана суставного хряща, значительно снижал деформации суставов и подавлял гистологические изменения, характерные для остеоартрита. В частности, активность металлопротеиназы MMP-2 дозозависимо снижалась [24] (рис. 5).

Помимо анальгетического действия пептида нейромедина противоболевое действие ГПЧ также осуществляется путем ингибирования передачи сигналов по сигнальному каскаду MAPK внутри клеток микроглии. Хорошо известно, что активация воспалительных реакций микроглии тесно взаимосвязана с нейропатической болью

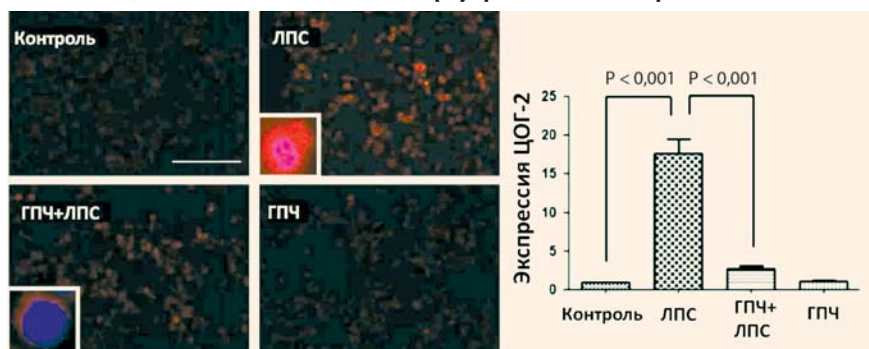
На 28-е сут после создания модели было проведено рентгенографическое обследование. Такие неблагоприятные морфологические изменения, как острые углы хряща и кости сустава, лизис и смещение суставов были достоверно меньше после курса лечения с использованием ГПЧ (рис. 6).

Рисунок 3. Роль интернализации рецептора NTS2 в активации сигнального каскада ERK1/2 [18]



A–C, активация рецепторов различными лигандами: нейротензин/нейромедин (А), ингибитор РАО (В); левокабастин (С). Яркость свечения точек отражает интенсивность активации рецепторов. D–I, прокрашивание для установления активации каскада ERK1/2 нейротензином/нейромедином. D и G, базальный уровень активации каскада, E–H, начинают появляться активные формы рецепторов, F и I, зеленые точки указывают на присутствие фосфорилированной формы ERK1/2, т. е. активацию всего каскада ERK1/2

Рисунок 4. Влияние ГПЧ на ЛПС-индуцированную экспрессию ЦОГ-2 в клетках линии bv2, наблюдаемых с помощью флуоресцентной микроскопии



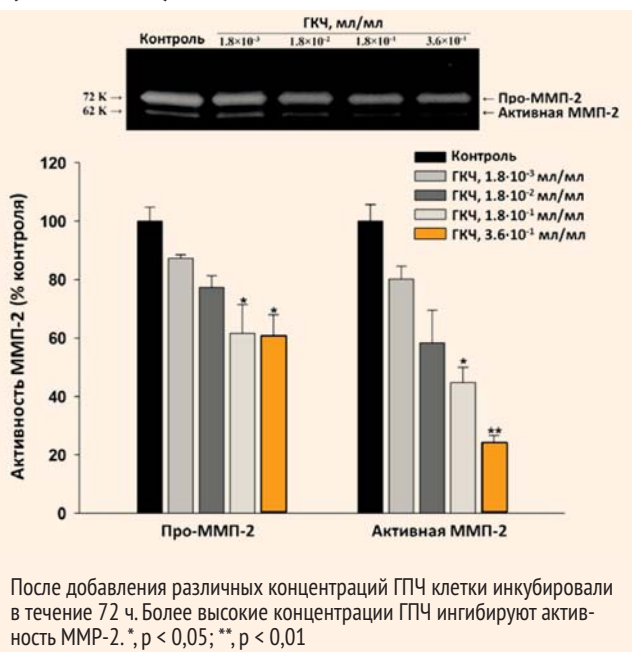
Предварительная обработка ГПЧ подавляла повышенную экспрессию ЦОГ-2, вызываемую обработкой клеток ЛПС. Масштабная линейка – 200 мкм.

Ревматоидный артрит характеризуется хроническим воспалением синовиальной оболочки сустава, что приводит к прогрессирующему разрушению суставного хряща, связок и костей. Такие цитокины, как фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкин-1-бета (ИЛ-1β) и интерлейкин 6 (ИЛ-6) вовлечены в механизмы деградации синовиальной ткани, суставов и апоптоза клеток хряща при ревматоидном артрите. В частности, цитокин ИЛ-1β участвует в разрушении хряща сустава при хроническом артрите, а не в начале опухания суставов; экспрессия ИЛ-1β постепенно увеличивается с возрастом. Цитокин ФНО-α, наоборот, участвует в разрушении хряща сустава на ранних стадиях артритического опухания суставов [25].

Применение ГПЧ оказывает *терапевтическое воздействие на воспалительные реакции в субхондральной области кости на модели артрита у крыс*. Модель ревматоидного артрита создавалась посредством подкожного введения высушенных клеток микобактерий туберкулеза, эмульгированных в сквалене. После формирования модели полиартрита (11-е сут после инъекции) ГПЧ ежедневно вводили в акупунктурную точку ST36 («Дзу-сан-ли», т. е. точка, расположенная в переднебоковой проекции, снаружи от коленного сустава задней лапы) в течение 2-х нед. После лечения отмечена нормализация массы тела, объема лап, которые были восстановлены почти до уровней интактного контроля. Уровни цитокинов ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6 в клетках субхондральной области кости сустава значительно снижались после обработки ГПЧ по сравнению с плацебо [25].

На 25-е сут (середина хронической стадии адьювантного артрита у крыс) количество клеток, иммунопозитивных на ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6, значительно возросло в клетках, расположенных между утолщениями трабекулярной части субхондральной кости, по сравнению с интактным контролем (рис. 7). Лечение посредством ГПЧ резко снижало уровни экспрессии этих провоспалительных цитокинов, что совпадало по времени с улучшением массы тела, объема лапы и индекса состояния суставов [25].

Рисунок 5. Активность металлопротеиназы MMP-2 (желатиназа А) в остеобластах линии MG-63



ПОТЕНЦИРОВАНИЕ РЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ ХРЯЩА И ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АДЬЮВАНТНОГО АРТРИТА ПРЕПАРАТОМ ГКЧ

Приведенные выше результаты фундаментальных и клинических исследований препаратов на основе ГКЧ показывают перспективность использования препарата ГКЧ для реконструктивной терапии хряща и суставов. В настоящем разделе представлены результаты исследования эффектов препарата ГКЧ на модели экспериментального артрита у кроликов.

Так называемый «адьювантный артрит», вызываемый введением адьюванта Фройнда, широко используется для изучения специфической противовоспалительной и противоревматоидной активности препаратов. Адьювантный артрит во многом схож с ревматоидным артритом: для него также характерны развитие отека околосуставных тканей, дегенерация хряща, потеря функ-

циональной активности сустава, лимфоцитарная инфильтрация внутрисуставной полости и др. [26, 27].

Терапевтическая эффективность препарата ГКЧ оценивалась на модели адьювантного артрита у кроликов. Эксперимент проводился на 12 однополых беспородных кроликах массой тела 4,0–4,5 кг. Животные содержались в индивидуальных клетках при естественном освещении, температуре воздуха около 20–22 °C и свободном доступе к пище и воде.

Для индукции артрита в плантарную поверхность задней лапы вводили полный адьювант Фройнда (CFA, complete Freund adjuvant, пр-во Sigma-Aldrich) в объеме 250 мкл. На протяжении всего эксперимента (4 нед.) ежедневно, с перерывом на выходные, проводили клинический осмотр животных с оценкой тяжести развития патологии в баллах. При отсутствии изменений инъекционной лапы присваивалась оценка «0», при наличии слабо выраженного отека – «1», при наличии отека и слабо выраженного покраснения – «2», при наличии значительно выраженного отека и сильно выраженного покраснения – «3», при наличии сильно выраженного отека и покраснения, затрагивающих все суставы инъекционной лапы, и/или при генерализации процесса (вовлечение суставов контралатеральной лапы, суставов в основании хвоста, передних лап) – оценка «4» [28].

На 7-й день после создания модели животные были рандомизированы на две экспериментальные группы по 6 животных так, чтобы степень тяжести развития заболевания минимально различалась между группами. Далее одна из групп с 7-го дня эксперимента получала инъекции препарата ГКЧ (в/м по 0,2 мл на 1 кг массы тела), а другая – инъекции плацебо (физ. р-р) в течение 4 нед. по 3 раза в неделю.

По окончании эксперимента суставы были подвергнуты гистологическому исследованию. Для этого образцы фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, декальцинировали и заливали в парафин. Критериями гистологической оценки служили изменения околосуставного аппарата, наличие воспалительного инфильтрата, состояние суставного хряща и костной ткани [29]. Состояние хряща по каждому из этих критериев оценивали в баллах так, что при максимальной выраженности патологического

Рисунок 6. Рентгенографические и гистологические признаки остеоартритического поражения коленного сустава через 28 сут после создания модели

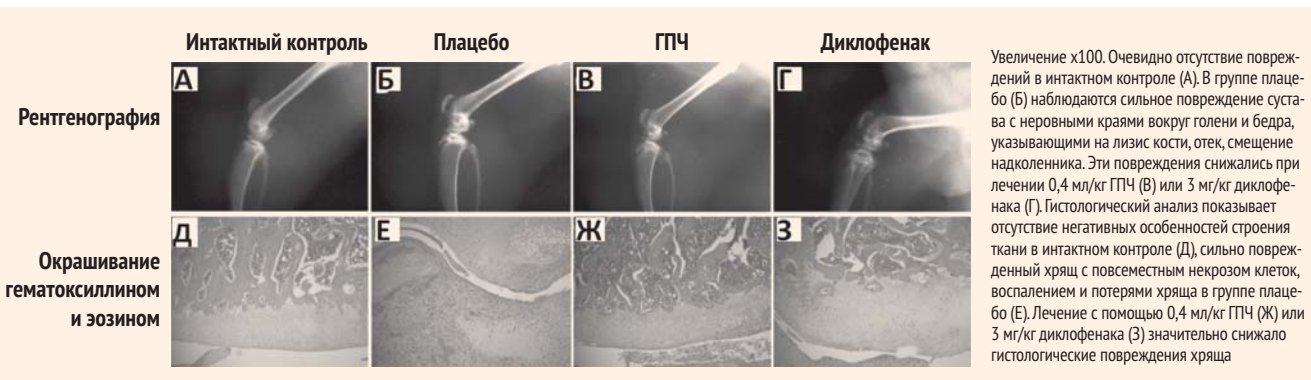
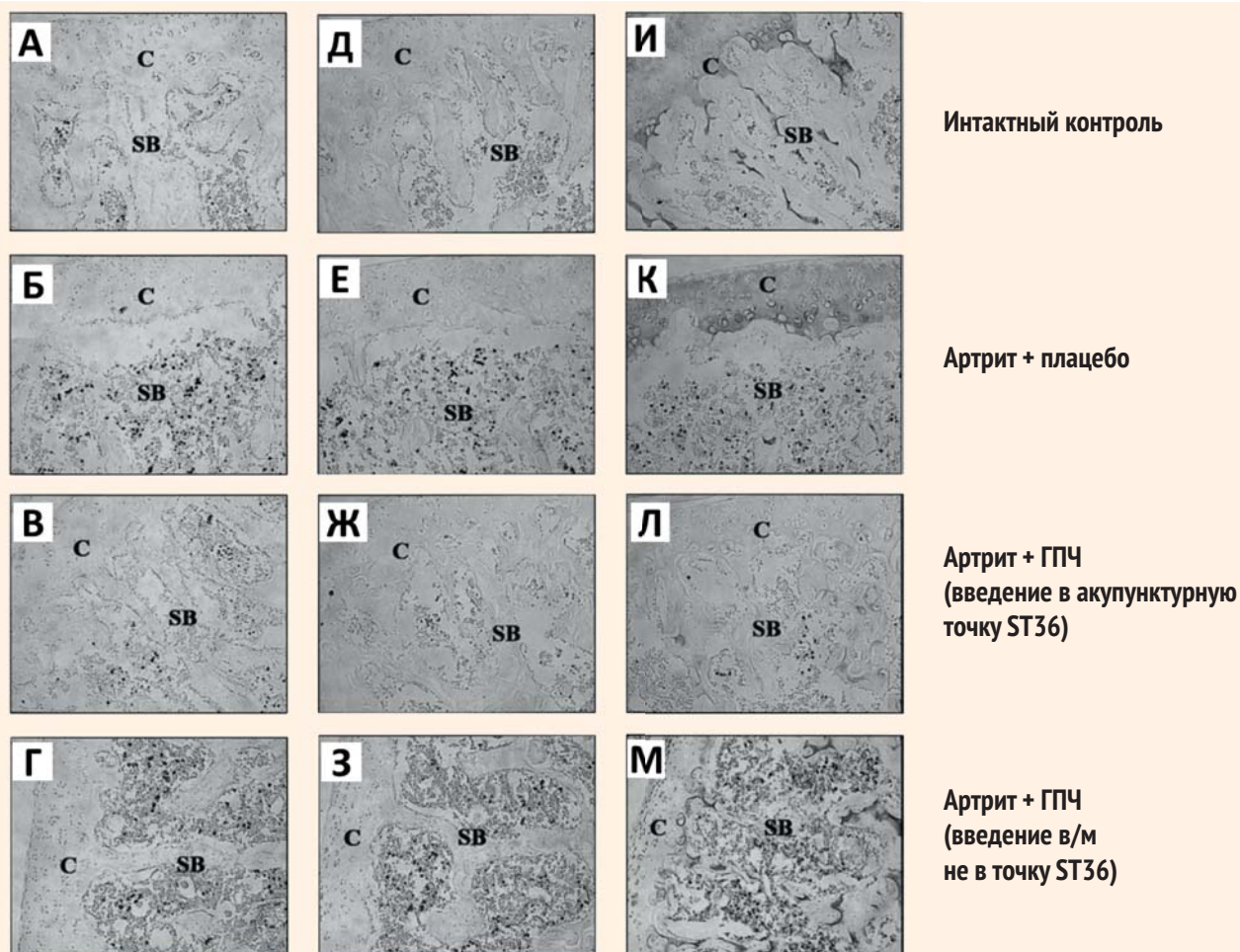


Рисунок 7. Иммуногистохимическое исследование провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 в субхондральной области кости на 25-й день после создания модели адьювант-индуцированного артрита



Обозначения: SB – субхондральная область кости; C – хрящ коленного сустава

Таблица 1. Динамика балла клинической оценки развития патологии

День	1-й	7-й	11-й	15-й	19-й	23-й	27-й	30-й
Контроль	2,82	3,14	2,52	2,76	2,92	2,94	3,08	2,91
Препарат ГПЧ	3,07	3,04	2,88	3,11	2,81	2,54*	2,33*	2,23*

* $p < 0,05$ – достоверное отличие (U-тест)

процесса балльная оценка для одного животного составляет 30 баллов по шкале проф. В.Г. Макарова (2015) [30].

В результате проведения эксперимента установлена положительная клиническая и гистологическая динамика, ассоциированная с использованием препарата ГПЧ. С 23-х сут эксперимента после создания модели балл клинической оценки тяжести был достоверно ниже в группе, в которой проводилась терапия препаратом ГПЧ (табл. 1).

Гистологический анализ показал, что создание модели приводило к усиленной пролиферации синовиоцитов, гиперплазии соединительной ткани, отекаемости. Оценка гистологического качества ткани сустава по компонентам

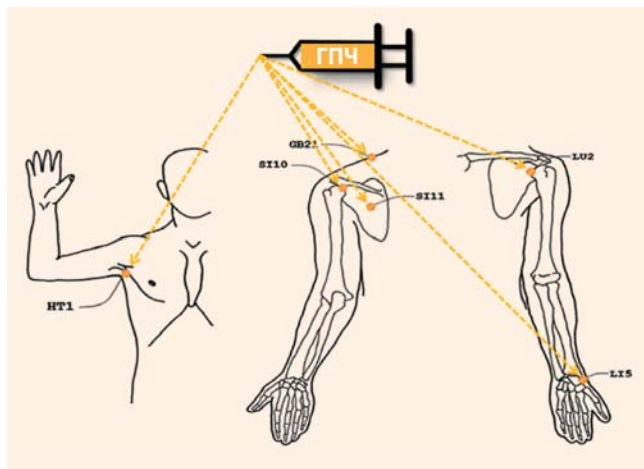
30-балльной шкалы показала достоверно более высокое качество соединительной ткани хряща в случае терапии препаратом ГПЧ по всем изученным гистологическим показателям (табл. 2).

Таблица 2. Балльные оценки развития патологии суставов

Гистологический показатель	Контроль	Препарат ГПЧ
Общее воспаление	3,46	1,70*
Сужение суставной полости	3,21	0,18*
Изменения костной ткани	1,58	0,28*
Изменения синовиальной оболочки	3,58	2,08*
Формирование паннуса	3,46	2,01*
Дегенерация хряща	2,72	1,43*
Сумма	18,01	7,67*

* $p < 0,05$, достоверное отличие (U-тест)

Рисунок 8. Точки введения препарата ГПЧ пациентке с травматическим повреждением дистальной части левого предплечья



Таким образом, гистологическое исследование показало, что у животных, получавших препарат ГПЧ, достоверно снижалось общее воспаление соединительной ткани, устранялось сужение суставной полости, предотвращались патологические изменения костной ткани и синовиальной оболочки, устранялась дегенерация хряща.

О КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ГПЧ ПРИ АРТРИТЕ

Наиболее интенсивно клинические исследования эффектов ГПЧ проводились в 1950-х гг. Были получены обнадеживающие клинические результаты лечения ревматоидного артрита и артроза посредством как внутрисуставных [31], так и чрескожных инъекций ГПЧ [32, 33]. Например, в опубликованном в 1954 г. исследовании было показано, что имеются свидетельства улучшения состояния пациентов со II степенью ревматоидного артрита после подкожной имплантации ткани плаценты человека. При этом улучшение сохранялось на протяжении по меньшей мере 6 мес. после окончания терапии [34].

Современные клинические исследования эффективности стандартизированных ГПЧ только начинают проводиться. Имеющиеся результаты клинических исследований показывают, что при практическом лечении болевого синдрома при заболеваниях костно-мышечной системы лечение ГПЧ может быть проведено с использованием различных зон в/м введения препарата.

Например, в клиническом случае у пациентки А., 42 года, развился комплексный региональный болевой синдром в левой верхней конечности после травматического повреждения дистальной части левого предплечья. Боль возникла немедленно, была устойчивой к пероральным анальгетикам и электромиостимуляции. Даже через 5 мес. после травмы у пациентки отмечались сильная боль, отек, покраснение, ощущение холода в левой руке и потеря ее функции. Препарат ГПЧ вводил-

ся в акупунктурные точки LI5, LU2, SI10, HT1, GB21 и SI11 (рис. 8), которые локализованы в суставах или мышцах, ответственных за движение левой верхней конечности. Инъекции ГПЧ привели к выраженному снижению интенсивности боли, опухания, к нормализации температуры, исчезновению покраснения и восстановлению двигательных функций [35].

Балл боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) уменьшался по мере проведения терапии (рис. 9). Уже после 6-й процедуры отмечены снижение балла по ВАШ до 7, уменьшение ощущений скованности, холода и отека левого сустава запястья [35].

К 22-й процедуре балл по ВАШ снизился до 3, покраснение кожи было практически полностью устранено (рис. 10).

Рисунок 9. Влияние инъекций ГПЧ на балл боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)

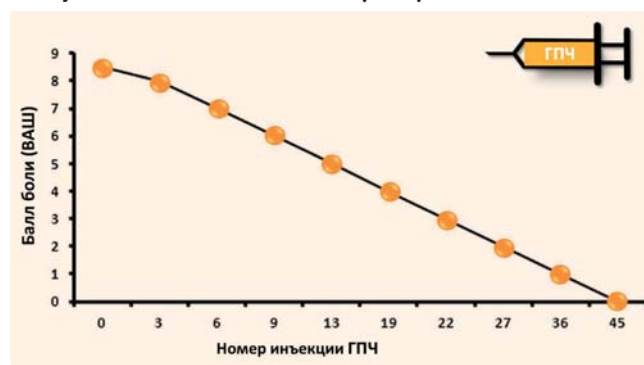
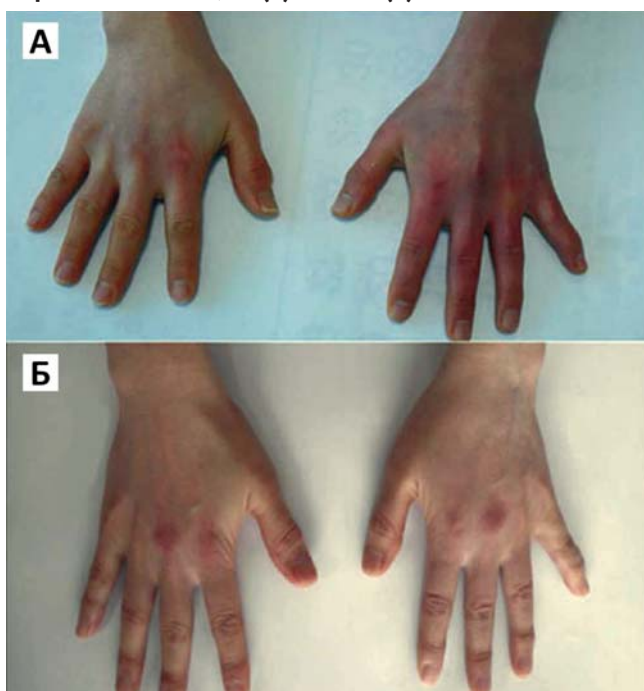


Рисунок 10. Улучшение цвета кожи и снижение отека при введении ГПЧ, до (А) и после (Б) лечения



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ревматоидный артрит является серьезной проблемой в терапии и в ряде случаев весьма тяжело поддается лечению. ГПЧ могут являться существенным дополнением к комплексной терапии артрита, т. к. пептидные компоненты препаратов ГПЧ оказывают выраженное противовоспалительное и трофическое действие, что потенцирует процессы регенерации соединительной ткани хряща и кости.

По результатам рассмотренных исследований следует также отметить несколько принципиально разных путей введения препаратов на основе ГПЧ (для наружного применения, в/м или в/в введения, введения в определенные акупунктурные точки). В частности, в/в введение ГПЧ и введение в акупунктурные точки предполагает высочайшую степень очистки гидролизата, жесткую стандартизацию по pH, аминокислотам, молекулярным массам белков, отсутствие раздражающих компонентов (этанол, фенол, хлорид натрия и другие агрессивные консерван-

ты). Такого рода препарат должен производиться в условиях, способствующих сохранению биологической активности действующего начала ГПЧ – пептидов, в т. ч. фрагментов ростовых факторов.

ГПЧ могут являться существенным дополнением к комплексной терапии артрита, т. к. пептидные компоненты препаратов ГПЧ оказывают выраженное противовоспалительное и трофическое действие, что потенцирует процессы регенерации соединительной ткани хряща и кости

Нельзя забывать и о том, что сырьем для приготовления высокоочищенных форм ГПЧ должна быть плацента полностью здоровой женщины, без вирусных и бактериальных инфекций, получавшей полноценное питание в течение всего срока беременности.



ЛИТЕРАТУРА

1. Филатов В.П. Тканевая терапия (учение о биогенных стимуляторах). (изд. третье, дополн.). М.: Знание, 1955. 63 с.
2. Beyssac I, Martini MC, Cotte J. Oestrogen identification and dosage in filatov human placenta extracts by high performance liquid chromatography. *Int J Cosmet Sci*, 1986, 8(4): 175-188.
3. Han M, Sung YK, Cho SK, Kim D, Won S, Choi CB, Bang SY, Cha HS, Choe JY, Chung WT, Hong SJ, Jun JB, Jung YO, Kim SK, Kim TH, Koh E, Lee HS, Lee J, Lee JH, Lee SS, Nah SS, Shim SC, Yoo DH, Yoo WH, Yoon BY, Jee SH, Bae SC. Factors Associated with the Use of Complementary and Alternative Medicine for Korean Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*, 2015, 42(11): 2075-81.
4. Gold-Aubert P, Chaumontet M, Capt M. An experimental study of the anti-inflammatory and anti-arthritic properties of a standardized placental extract. *Int J Tissue React*, 1981, 3(3-4): 155-165.
5. Zorn BL Jr. Effect of placental extracts on experimental formaldehyde arthritis in albino rats. *Z Gesamte Inn Med*, 1955, 10(21): 1009-1012.
6. Traut EF. Placental extract effective in arthritis. *IMI III Med J*, 1969, 135(1): 5-8.
7. Colinet E, Bolcke R. Treatment of chronic evolutive polyarthritis by lyophilized placental extracts. *Acta Physiother Rheumatol Belg*, 1952, 7(4): 247-250.
8. Rogers BJ, Chang L, Yanagimachi R. Glucose effect on respiration: possible mechanism for capacitation in guinea pig spermatozoa. *J Exp Zool*, 1979, 207(1): 107-112.
9. Kim JK, Kim TH, Park SW, Kim HY, Kim S, Lee S, Lee SM. Protective effects of human placenta extract on cartilage degradation in experimental osteoarthritis. *Biol Pharm Bull*, 2010, 33(6): 1004-1010.
10. Biswas TK, Auddy B, Bhattacharya NP, Bhattacharya S, Mukherjee B. Wound healing activity of human placental extracts in rats. *Acta Pharmacol Sin*, 2001, 22(12): 1113-1116.
11. Lee KH, Kim TH, Lee WC, Kim SH, Lee SY, Lee SM. Anti-inflammatory and analgesic effects of human placenta extract. *Nat Prod Res*, 2011 Jul, 25(11): 1090-1100.
12. Hong JW, Lee WJ, Hahn SB, Kim BJ, Lew DH. The effect of human placenta extract in a wound healing model. *Ann Plast Surg*, 2010, 65(1): 96-100.
13. Gupta R, Chattopadhyay D. Glutamate is the chemotaxis-inducing factor in placental extracts. *Amino Acids*, 2009, 37(2): 359-66.
14. Chakraborty PD, Bhattacharyya D, Pal S, Ali N. In vitro induction of nitric oxide by mouse peritoneal macrophages treated with human placental extract. *Int Immunopharmacol*, 2006, 6(1): 100-7.
15. Wu J, Wang C, Liu Q, Yang T, Zhang Q, Peng J, Gao Y, Sun H, Kaku T, Liu K. Protective effect of JBP485 on concanavalin A-induced hepatocyte toxicity in primary cultured rat hepatocytes. *Eur J Pharmacol*, 2008 Jul 28, 589(1-3): 299-305.
16. Громова О.А., Торшин И.Ю., Сухих Г.Т., Згода В.Г., Баранов И.И., Демидов В.И., Федотова Л.Э., Назаренко О.А. Анализ легкой пептидной фракции Лаеннека методами современной протеомики, *Фармакокинетика и фармакодинамика*, 2016, 4: 13-17.
17. Li XM, Ferraro L, Tanganelli S, O'Connor WT, Hasselrot U, Ungerstedt U, Fuxe K. Neurotensin peptides antagonistically regulate postsynaptic dopamine D2 receptors in rat nucleus accumbens: a receptor binding and microdialysis study. *J Neural Transm Gen Sect*, 1995, 102(2): 125-137.
18. Gendron L, Perron A, Payet MD, Gallo-Payet N, Sarret P, Beaudet A. Low-affinity neurotensin receptor (NTS2) signaling: internalization-dependent activation of extracellular signal-regulated kinases 1/2. *Mol Pharmacol*, 2004, 66(6): 1421-30.
19. Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Glial activation: a driving force for pathological pain. *Trends in Neurosciences*. 2001, 24(8): 450-455.
20. Lee KW, Ji HM, Kim DW, Choi SM, Kim S, Yang EJ. Effects of Hominis placenta on LPS-induced cell toxicity in BV2 microglial cells. *J Ethnopharmacol*, 2013, 147(2): 286-92.
21. Song Y, Bi L, Zhang Z, Huang Z, Hou W, Lu X, Sun P, Han Y. Increased levels of calcitonin gene-related peptide in serum accelerate fracture healing following traumatic brain injury. *Mol Med Report*, 2012, 5(2): 432-8.
22. Leventoglu S, Koksali H, Sancak B, Taneri F, Onuk E. The effect of calcitonin gene-related peptide on healing of intestinal anastomosis in rats with experimental obstructive jaundice. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2009, 16(4): 546-51.
23. Lee KH, Kim TH, Lee WC, Kim SH, Lee SY, Lee SM. Anti-inflammatory and analgesic effects of human placenta extract. *Nat Prod Res*, 2011, 25(11): 1090-100.
24. Kim JK, Kim TH, Park SW, Kim HY, Kim Sh, Lee Sy, Lee SM. Protective effects of human placenta extract on cartilage degradation in experimental osteoarthritis. *Biol Pharm Bull*, 2010, 33(6): 1004-1010.
25. Yeom MJ, Lee HC, Kim GH, Shim I, Lee HJ, Hahn DH. Therapeutic effects of Hominis placenta injection into an acupuncture point on the inflammatory responses in subchondral bone region of adjuvant-induced polyarthritic rat. *Biol Pharm Bull*, 2003, 26(10): 1472-1477.
26. Bartlett RR, Schleyerbach R. Immunopharmacological profile of a novel isoxazol derivative, HWA 486, with potential antirheumatic activity-I. Disease modifying action on adjuvant arthritis of the rat. *Int J Immunopharmacol*, 1985, 7: 7-18.
27. Blackham A, Burns JW, Farmer JB et al. An X-ray analysis of adjuvant arthritis in the rat. The effect of prednisolone and indomethacin. *Agents Actions*, 1977, 7: 145-151.
28. Fitzpatrick LR, Green C, Fraenkhoffer EE et al. Attenuation of arthritis in rodents by a novel orally-available inhibitor of sphingosine kinase. *Inflammopharmacology*, 2011, 19: 75-87.
29. Chang TK, Huang CH, Huang CH et al. The influence of long-term treadmill exercise on bone mass and articular cartilage in ovariectomized rats. *BMC Musculoskelet Disord*, 2010, 11: 185.
30. Кашкин В.А., Шекунова Е.В., Мужикян А.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Комплексная оценка степени развития патологии при моделировании адьювант-индуцированного артрита у крыс. *Международный вестник ветеринарии*, 2015, 1: 92-103.
31. Verhaeghe A, Lebeurre R, Lesage R, Minne A. 1st rheumatological trials of intra-articular injections of placental extracts. *Lille Med*, 1961, 6: 244-245.
32. Meixner HK. Effects of percutaneously applied placenta extracts in chronic rheumatism and arthrosis. *Medizinische*, 1955, 31-32: 1091-1093.
33. Dillon RN, Majnarih JJ. Placental extract in treatment of rheumatoid arthritis. *Northwest Med*, 1951, 50(9): 677-679.
34. Lintz RM. Implantation of placental tissue in patients with rheumatoid arthritis; preliminary report. *Ann Rheum Dis*, 1954 Mar, 13(1): 63-6.
35. Cho TH, Park KM. Complex regional pain syndrome type 1 relieved by acupuncture point injections with placental extract. *J Acupunct Meridian Stud*, 2014, 7(3): 155-8.

В.В. СОКОЛОВ, профессор, д.м.н., **Д.В. СОКОЛОВ**, д.м.н., **Л.В. ТЕЛЕГИНА**, к.м.н., **А.Л. НИКОЛАЕВ**, к.м.н., **А.П. КИРЮХИН**, **Ю.Л. КУДРЯВЦЕВА**, **А.Д. КАПРИН**, академик РАН, д.м.н., профессор
 Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследова-
 тельского радиологического центра

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В КРИОХИРУРГИИ

ПРИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

В статье представлена история развития метода криотерапии от античности до настоящего времени, материалы клинического использования криохирургии при эндоскопической диагностике и лечении опухолей дыхательных путей на современном этапе, особенности современного оборудования для криохирургии. Также в статье представлен первый клинический опыт использования криореканизации при стенозирующих опухолях трахеобронхиального дерева в России при помощи медицинского аппарата для криохирургии последнего поколения. Приведены три клинических примера криореканизации. Предварительные результаты клинических исследований свидетельствуют, что в сравнении с криохирургией на аппаратах более ранних версий криореканизация при помощи медицинского оборудования последнего поколения и новой модели криозонда является эффективным методом реканализации с целью восстановления проходимости дыхательных путей, который может быть использован в комбинации с электродеструкцией, аргон-плазменной и лазерной коагуляцией.

Ключевые слова: криохирургия, криореканизация, криобиопсия, стенозирующие опухоли дыхательных путей.

V.V. SOKOLOV, MD, Prof., D.V. SOKOLOV, MD, L.V. TELEGINA, PhD in Medicine, A.L. NIKOLAEV, PhD in Medicine, A.P. KIRYUKHIN, Yu.L. KUDRYAVTSEVA, A.D. KAPRIN, Acad. RAS, Prof.

P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre

NEW TECHNOLOGIES FOR CRYOSURGERY IN ENDOSCOPIC TREATMENT OF LUNG AND BRONCHIAL TUMORS

The article presents the history of the development of the cryotherapy method from antiquity to the present day, materials of clinical use of cryosurgery for endoscopic diagnosis and treatment of lung and bronchial tumors at the present stage, features of the advanced equipment for cryosurgery. The article also describes the first clinical experience in using cryorecanalization in obstructing tumors of the tracheobronchial tree in Russia using an advanced cryosurgical device. Three clinical examples of cryorecanalization are provided. The preliminary results of the clinical studies show that cryorecanalization using the advanced medical equipment and a new cryoprobe model is an effective method for recanalization to restore airway patency, which can be used in combination with electrodestruction, argon-plasma and laser coagulation, as compared with older cryosurgery devices.

Keywords: cryosurgery, cryorecanalization, cryobiopsy, obstructing lung and bronchial tumors

ИСТОРИЯ КРИОХИРУРГИИ

Первое применение холода в медицине для лечения инфицированных ран зарегистрировано в Древней Греции еще за 3 500 лет до новой эры. Врачи Древнего Египта, а позже Гиппократ, Гален, Цельс, Авиценна описали болеутоляющие и противовоспалительные свойства холода, который использовали для лечения при различных заболеваниях. В последующем Н.И. Пирогов с успехом использовал охлаждение для лечения ран. На Руси, как известно, давным-давно принято после горячей бани окунаться в ледяную купель или растираться снегом. В Европе к этой традиции долгое время относились как к чудачеству, и лишь вышедшее в 1886 г. сочинение баварского священника Себастьяна Кнейпа «Мое водолечение» в корне изменило прежнее отношение к лечебному эффекту холода: хождение босиком по мокрой траве, влажным камням, холодной воде, а также по свежему снегу названо самым естественным и простым средством как для закаливания, так и для лечения. Методики Кнейпа стали первым сводом правил холодовой терапии, не потерявших своей актуальности и сегодня. Достаточно напомнить, что после операций, родов, при лихорадочных состояниях или при травмах всегда назначается компресс со льдом [1].

В Англии в 1845 г. М. Faraday впервые описал применения смеси льда и соленой воды для лечения злокачественной опухоли кожи [2]. В 1851 г. успешное применение криотерапии описано James Arnott для лечения злокачественных опухолей наружных покровов [3], что приводило к уменьшению размера опухоли, снижению интенсивности болей и уменьшению кровоизлияний [4]. В 1899 г. Campbell White сообщил об успешном использовании сжиженного газа как хладагента в медицинской практике при лечении красной волчанки, опоясывающего лишая, мягкого шанкра, родимых пятен, бородавок, варикозных язв нижних конечностей, карбункулов, рака кожи [5]. В начале прошлого столетия William Pusey из Чикаго популяризировал использование сухого льда (или твердой углекислоты) вместо смеси соли и льда и с успехом применил криотерапию при «большом черном, покрытый волосами невусе» на коже лица у молодой девушки. Это была одна из первых демонстраций высокой чувствительности меланоцитов к холоду [6].

После разработки в 1961 г. Irvin S. Cooper современного криохирургического аппарата началось активное применение криохирургии при онкологических заболеваниях внутренних органов [7]. Значительный вклад в понимание физиологии криовоздействия внес японский

исследователь Sajio Sumida и его ученики. К 1970 г. практика криохирургии в США (Dr. Neel и Dr. Anderson из клиники Mayo) составила более 8 тыс. наблюдений. Большой вклад в криохирургию последних десятилетий внес доктор Nikolai N. Korpan из Австрии, который разработал и усовершенствовал криохирургические методики для лечения больных первичным и метастатическим раком печени, раком поджелудочной железы, молочной железы, кожи [8].

В России первые попытки экспериментального исследования влияния низкой температуры на функциональное состояние клеток центральной нервной системы отражены в работах А.Д. Сперанского в 1935 г.: были изучены эффекты замораживания ткани коры головного мозга для лечения эпилепсии [9]. Родоначальниками криохирургии в клинике были профессор Э.И. Кандель и физик, академик А.И. Шальников. В начале 60-х гг. была создана целая серия криохирургических устройств и аппаратов для практического применения в нейрохирургии, гинекологии, проктологии и панкреатологии. Исторически значимой была публикация Э.И. Канделя, Д.Р. Чирешкина и А.И. Шальникова об итогах развития и перспективах криохирургии [10]. Авторы разработок криохирургической техники и методик их клинического применения были удостоены Государственной премии СССР. Исследования по криобиологии и криомедицине проводились в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина, где сформировалась наиболее значимая научная онкологическая школа криохирургии. Большая заслуга в этом принадлежит профессору А.И. Пачесу, его коллегам и ученикам.

Активное внедрение криохирургических методов при лечении опухолевой патологии легких началось еще в 70-х гг. прошлого века, когда были проведены первые экспериментальные исследования на животных и пролечены первые больные. Одной из первых методик была использована криодеструкция опухолей легких с использованием жидкого азота. В 1975 г. Sanderson DR с соавт. опубликовали одно из первых клинических наблюдений применения криотерапии при эндоскопическом лечении центрального рака легкого [11]. Технически эндоскопическую криотерапию до середины 90-х годов осуществляли только посредством ригидной бронхоскопии [12, 13]. В последующем с совершенствованием оборудования стало возможно применять криохирургию и при гибкой фиброbronхоскопии [14, 15]. Несмотря на то что метод криотерапии известен очень давно, долгое время он не имел широкого распространения при эндоскопическом лечении опухолей дыхательных путей [16]. Это было связано с тем, что эффект криотерапии был отсрочен (5–10 дней), что ограничивало его использование при опухолевом стенозе дыхательных путей, вызывающих дыхательную недостаточность [17], и более популярным методом была лазерная хирургия с использованием ND: АИГ-лазера.

В настоящее время имеется ряд публикаций, демонстрирующих успех криохирургии при опухолевых стенозах дыхательных путей, вызывающих дыхательную недостаточность. В статье Schumann С. представлен клинический опыт лечения 225 пациентов, которым по экстрен-

ным показаниям была выполнена реканализация при помощи гибкого криозонда нового поколения при опухолевом стенозе дыхательных путей. У 205 пациентов криореканализация была успешна [18]. По данным Hetzel et al. [19], общая эффективность криохирургии при стенозирующих опухолях дыхательных путей составила 83%: полная регрессия опухоли была получена в 61% (37/60), частичная – в 22% (13/60). Рестенозирование при опухолевом стенозе, по данным Hetzel et al. [19], составило 24,6% (14/57) через 10–24 нед. после криореканализации. Jung et al. продемонстрировал успешный результат криореканализации у 75% больных раком легкого III и IV стадии [20]. Noppen et al. [21] продемонстрировали методу криодевитализации опухоли при использовании 3 циклов замораживания по 20 с до -80 °С у 5 пациентов с местнораспространенным центральным раком легкого, у 4 – с карциномой in situ бронха, у 2 – с регионарными метастазами и у одного больного с гемангиомой. Повторный курс лечения был проведен через 1–2 нед. Общая эффективность составила 80%.

Согласно исследованию Berotoletti et al. [22], после 3 циклов криодевитализации при температуре -70 °С по поводу 18 типичных карциноидов бронхов была достигнута полная регрессия опухоли со сроком наблюдения без рецидива в течение 44,4 мес. Лишь через 7 лет у 2 больных был зафиксирован рецидив опухоли (11,1%).

Maiwand and Asimakopoulos [23] проводили по 2 цикла криодевитализации у 521 пациента с неоперабельным центральным раком легкого. Средняя продолжительность наблюдения составила 18 мес. (от 4 до 84), средняя продолжительность жизни 8,2 мес. и зависела от стадии заболевания.

В России первые попытки экспериментального исследования влияния низкой температуры на функциональное состояние клеток центральной нервной системы отражены в работах А.Д. Сперанского в 1935 г.: были изучены эффекты замораживания ткани коры головного мозга для лечения эпилепсии

В 2011 г. Seon-Heui Lee проанализировал данные 15 клинических исследований, в которых описывался успешный опыт применения криохирургии при стенозирующих опухолевых стенозах дыхательных путей. Во всех исследованиях были представлены данные, подтверждающие безопасность данного метода лечения. В 10 из 15 клинических исследований были описаны возможные осложнения, такие как кровотечения, фибрилляция предсердий и одышка, которые возникали в 11,1% случаев, и все были купированы применением консервативной терапией. По данным 5 исследований, смерть в течение 30 дней после процедуры наступила в 7,1% случаев и была связана с кровотечением и острой дыхательной недостаточностью [24].

Отдельным направлением эндобронхиальной криохирургии, применяемой с диагностической целью, являет-

ся криобиопсия (эндобронхиальная или трансbronхиальная). Основными показаниями для криобиопсии являются центральный рак легкого с эндобронхиальным ростом и интерстициальные заболевания легочной ткани [25, 26]. Криобиопсия позволяет осуществлять забор биологической ткани в 3–4 раза большего объема, сохраняя ее структуру для последующего гистологического и иммуногистохимического исследования. Криобиопсия позволяет избежать повреждения ткани, свойственного традиционной биопсии, – раздавливание ткани в процессе забора материала и последующая химическая фиксация [27–29].

СОВРЕМЕННОЕ ОБОРУДОВАНИЕ ДЛЯ КРИОХИРУРГИИ

Несмотря на перспективность метода криохирургии в лечении опухолей легкого, его использование в клинической практике было ограничено до начала XXI в. в связи с отсутствием адекватного технического обеспечения. Имеющиеся криозонды были ограничены в использовании в связи с низкой температурой замораживания, которая не позволяла удалять крупные фрагменты опухолевой ткани. Данные недостатки были учтены при разработке новой модели криозонда для криореканализации, а также методики криобиопсии как экзофитных опухолей дыхательных путей, так и периферических новообразований. Современное оборудование для криохирургии позволяет проводить через гибкий бронхоскоп криобиопсию, криодеструкцию опухоли и криореканализацию суженного просвета трахеи и крупных бронхов при опухолевом стенозе [30]. За последние десятилетия в клиническую практику были внедрены новые усовершенствованные медицинские установки для криохирургии. При работе на данных установках вся необходимая во время процедуры информация четко отображается на дисплее, на таймере демонстрируется продолжительность замораживания. Функция настройки обеспечивает мониторинг и управление процессом заморозки. В приборе используются криозонды новой модели, устойчивые к скручиванию, обладающие значительной прочностью на разрыв. При корректном их применении один криозонд можно использовать и обрабатывать повторно до 100 раз. Гибкий криозонд обеспечивает доступ фактически к любой зоне трахеобронхиального дерева и ткани легкого. Его можно применять для криобиопсии во фронтальной или горизонтальной плоскости, что затруднительно при использовании стандартных биопсийных щипцов. Криозонд может быть использован через ригидный и гибкий эндоскоп. При помощи нового криозонда и нового режима заморозки удается удалять ткань опухоли сразу же после заморозки на конце зонда вместе с бронхоскопом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ, РЕЗУЛЬТАТЫ

В эндоскопическом отделении МНИОИ им. П.А. Герцена за период с мая 2016 г. по декабрь 2016 г. эндоскопическая криохирургия была проведена у 7 пациентов

в возрасте от 43 до 84 лет с различной опухолевой патологией дыхательных путей: рак трахеи (3), рак бифуркации трахеи (1), рецидив нейроэндокринной опухоли левого главного бронха (1), ангиосаркома легкого (1), инвертированная папиллома носа (1). Было проведено 25 сеансов криореканализации. За один сеанс криореканализации проводилось от 2–3 до 15–17 циклов криоэкстракции фрагментов опухоли. Размер удаленных фрагментов опухоли составлял от 5–6 до 9–15 мм в максимальном диаметре. В последующем фрагменты опухоли после удаления были направлены на морфологическое, иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследования. Был использован криохирургический медицинский аппарат ERBECRYO 2 с криозондом длиной 78 см и диаметром 2,3 мм. Работа данной медицинской установки основана на использовании эффекта Джоуля – Томсона, т.е. резкого охлаждения находящегося под высоким давлением газа при протекании через узкий канал криозонда. В отличие от зондов старого поколения для криодеструкции в новой модели имеется более прочный узкий канал для поступления газа с возможностью расширения поверхности зонда с целью усиления мощности замораживания, что позволяет выполнять фиксированную тракцию больших фрагментов ткани опухоли с исключением возможности его отрыва и дислокации. Гидрофильное пластиковое покрытие зонда позволяет легко проводить его в рабочий канал гибкого бронхоскопа.

Основными показаниями для криобиопсии являются центральный рак легкого с эндобронхиальным ростом и интерстициальные заболевания легочной ткани

Продолжительность процедуры составила от 20–30 до 60–70 мин ($35–40 \pm 15$ мин). Количество сеансов реканализации зависело от локализации и протяженности опухолевого стеноза. В основе криореканализации лежит идея преобразования богато васкуляризированной и содержащей большое количество жидкости опухолевой ткани в замороженный шарик на конце зонда с последующим извлечением ткани. Пограничная зона между замороженной опухолевой тканью и здоровой стенкой, представляет маловаскуляризованную хрящевую ткань. В этой области происходит «обламывание» данного участка, предохраняя от повреждения здоровую ткань. Холод вызывает вазоконстрикцию и микротромбоз капилляров на границе криовоздействия. Именно эти свойства, вероятнее всего, препятствуют кровотечению [19].

При выполнении биопсии криозонд, проведенный через рабочий канал бронхоскопа, устанавливался на поверхности опухоли и затем внедрялся в опухоль на глубину 0,5–1,0 см. Далее в течение 5–20 сек производилось замораживание опухолевой ткани вокруг концевой части зонда. В большинстве случаев удавалось визуально контролировать границы замороженной опухолевой ткани по глубине и визуализировать момент

достижения эффекта заморозки до здоровой ткани. Сразу после достижения необходимого уровня замораживания опухолевой ткани проводилось извлечение бронхоскопа с криозондом вместе с частью опухоли. Описанный выше цикл повторялся до восстановления просвета трахеи и крупных бронхов в зоне опухолевого сужения. Скорость заморозки уменьшается в процессе повторных манипуляций, что обеспечивает дополнительную защиту окружающих здоровых тканей. При случайном замораживании хрящевых полуколец зонд невозможно извлечь, несмотря на прилагаемые усилия. Зонд легко извлекается сразу после окончания воздействия низких температур [19]. В отличие от лазерной реканализации с ее высокой энергией криореканализацию можно выполнять у пациентов со стентами, не боясь их повреждения, и при высокой концентрации кислорода в дыхательных путях [31]. У всех 7 пациентов после криореканализации отмечалось небольшое кровотечение (до 50–100 мл) из опухоли, которое было остановлено с помощью консервативных методов, включая аргонплазменную или лазерную коагуляцию. Ниже приведены 3 клинических примера криореканализации при опухолевом стенозе трахеи и главных бронхов.

Клинический пример 1: пациент С., 43 года.

Анамнез заболевания: в феврале – марте 2016 г. пациент находился на обследовании в МНИОИ им. П.А. Герцена по поводу возникшего сухого кашля, эпизодов слабости, повышения температуры тела. По данным видеобронхоскопии была выявлена опухоль нижнедолевого бронха правого легкого. При дообследовании заподозрено метастатическое поражение левого надпочечника. С целью восстановления просвета нижнедолевого бронха было проведено несколько сеансов электродеструкции опухоли. По данным гистологического исследования в нижнедолевом бронхе справа была диагностирована муцинозная аденокарцинома G3. В последующем было рекомендовано проведение паллиативной ПХТ. Первый курс полихимиотерапии по схеме РТ (паклитаксел 300 мг + карбоплатин 450 мг) проведен 23.07.16. Через 3 мес после проведения полихимиотерапии в связи с нарастающей одышкой, слабостью пациент самостоятельно обратился в МНИОИ им. П.А. Герцена, госпитализирован в отделение торакальной онкохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена. При дообследовании была выявлена опухоль, обтурирующая просвет правого главного бронха. Была рекомендована эндоскопическая операция с целью восстановления правого главного бронха. Под внутривенным наркозом (Пропофол 600 мг) 03.11.16 была выполнена реканализация правого главного бронха при помощи криоэкстракции: под визуальным контролем произведена интубация трахеи жестким бронхоскопом Фриделя №12. Затем под контролем видеоэндоскопа выполнена криоэкстракция экзофитной части опухоли правого главного бронха. Количество циклов – 12, время заморозки – 20 сек, средний размер удаляемых кусочков – 9–15 мм. Удалено 2/3 экзофитной части опухоли, выступающей в просвет правого главного бронха. При проведении аппарата через зону опухолевого сужения правого главного бронха визуализирован просвет верхне-

долевого бронха без признаков опухолевой инфильтрации. Просвет промежуточного бронха осмотреть не удалось из-за циркулярной опухолевой инфильтрации. Основание опухоли обработано при помощи АПК. Признаков активного кровотечения на момент окончания эндоскопической операции не отмечено. При гистологическом исследовании фрагментов удаленной опухоли из правого главного бронха диагностирована высокодифференцированная веретенноклеточная саркома.

В отличие от лазерной реканализации с ее высокой энергией криореканализацию можно выполнять у пациентов со стентами, не боясь их повреждения, и при высокой концентрации кислорода в дыхательных путях

Клинический пример 2: пациент Г., 62 года.

Анамнез заболевания: в августе – сентябре 2010 г. по поводу карциноида левого главного бронха в Ставропольском ООД был проведен курс дистанционной лучевой терапии (СОД 70 Гр). В ноябре 2016 г. при комплексном обследовании по месту жительства диагностирован рецидив опухоли со стенозом трахеи и обоих главных бронхов и развитием дыхательной недостаточности. Пациентка была госпитализирована в отделение торакальной онкохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена для оказания экстренной медицинской помощи. Учитывая наличие кардиостимулятора, на первом этапе лечения было проведено 3 сеанса эндоскопической лазерной деструкции в сочетании с криоэкстракцией экзофитной части опухоли с восстановлением просвета нижней трети трахеи и правого главного бронха. В последующем было проведено 7 сеансов реканализации левого главного бронха при помощи криоэкстракции экзофитной части опухоли под контролем видеоэндоскопа. Количество циклов за один сеанс криореканализации составило от 8 до 15, время заморозки – 20–25 сек, размер фрагментов от 3 мм до 10 мм в диаметре. Было удалено 2/3 экзофитной части опухоли, выступающей в просвет левого главного бронха. При проведении аппарата через зону опухолевого сужения левого главного бронха был визуализирован просвет верхнедолевого бронха без признаков опухолевой инфильтрации. Основание опухоли было обработано при помощи аргонплазменной и лазерной коагуляции. Признаков активного кровотечения во время криореканализации не отмечено. При гистологическом исследовании биоптата из левого главного бронха диагностирован типичный карциноид.

Клинический пример 3: пациент М., 65 лет.

Диагноз: рак бифуркации трахеи с поражением нижней трети трахеи и устьев обоих главных бронхов. Стеноз трахеи II ст. Морфологически верифицирован плоскоклеточный рак. Пациент поступил в МНИОИ им. П.А. Герцена с клиникой дыхательной недостаточности, с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке, периодический кашель с отхождением вязкой мокроты, кровахарканье. При проведении бронхоскопии в нижней трети трахеи определялся проксимальный край экзофитного

компонента крупнобугристой опухоли на широком основании, расположенной преимущественно по задней стенке трахеи, протяженностью 2,5–3 см. Просвет трахеи сужен на 2/3. Опухоль переходила на гребень карины, задний треугольник карины и устья обоих главных бронхов по заднемедиальным скатам. Просветы главных бронхов сужены до 0,5 см, протяженность опухоли 0,6–0,7 см. Дистальнее опухоли бронхи осмотрены до 5 порядка – без выраженной опухолевой и воспалительной патологии. С целью реканализации просвета трахеи и главных бронхов выполнена эндоскопическая операция: проведено 6 циклов криодеструкции экзофитной части опухоли нижней 1/3 трахеи и обоих главных бронхов диаметром 0,6 x 0,5 см с последующей коагуляцией поверхности опухоли при помощи полупроводникового лазера Dornier и АПК. Просвет трахеи расширен до анатомической нормы, просвет главных бронхов расширен на 1/2 диаметра. Осложнений нет. При повторной бронхоскопии проведен дополнительный сеанс криорекализации: по 2 цикла криорекализации в области устьев главных бронхов с последующей обработкой поверхности опухоли при помощи АПК. Просветы расширены до анатомической нормы. В последующем тактика лечения пациента обсуждена на межотделенческом консилиуме. Пациент был направлен для проведения лучевой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В сравнении с криохирургией на аппаратах более ранних версий криорекализация при помощи медицинского аппарата последнего поколения ERBECRYO 2 и новой модели разработанного криозонда является эффективным методом реканализации с целью восстановления проходимости дыхательных путей, который может быть использован в комбинации с электродеструкцией, аргонно-плазменной и лазерной коагуляцией. Новая технология не требует большой продолжительности криодеструкции и последующего удаления некротизированной ткани. Замороженная ткань удаляется сразу же в процессе криовоздействия на конце зонда после термообработки.

Этот метод может быть использован у пациентов с опухолевыми стенозами трахеи и крупных бронхов для устранения дыхательной недостаточности. По данным литературы, криорекализация успешна в 83% наблюдений вне зависимости от локализации опухоли (трахея, главные, долевы́е или сегментарные бронхи). В отличие от других способов реканализации при опухолевых стенозах дыхательных путей криорекализация относится к наиболее дешевым методам лечения и в настоящее время может быть выполнена с помощью гибких бронхоскопов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Ионкин Д.А., Кунгурцев С.В., Чжао А.В. Этапы развития криохирургии. *Высокотехнологическая медицина*, 2014 сентябрь, 1: 4–15.
2. Xu K. History of Cryosurgery. In: Xu K, Korpan NN, Niu L. Modern cryosurgery for cancer. World Scientific, 2012: 3–27.
3. Arnott J. On the treatment of cancer by the regulated application of an anaesthetic temperature. London: Churchill, 1851.
4. Bird H. James Arnott, MD (Aberdeen), 1797–1883, a pioneer in refrigeration. *Anaesthesia*, 1949, 4: 10–17.
5. White AC. Liquid air: its application in medicine and surgery. *Med Rec*, 1899, 56: 109–12.
6. Pusey W. The use of carbon dioxide snow in the treatment of naevi and other lesions of the skin. *JAMA*, 1935, 49: 1354–6.
7. Cooper IS. Cryogenic surgery. A new method of destruction or extirpation of benign or malignant tissues. *N. Engl. J. Med.*, 1963, 263: 741–749.
8. Korpan NN. Pancreas cryosurgery. in: Korpan NN. ed. Basics of Cryosurgery. Wein NewYork: Springer-Verlag. 2001: 151–154.
9. Сперанский А.Д. Элементы построения теории медицины. М.-Л., 1935.
10. Кандель Э.И., Чирешкин Д.Р., Шальников А.И. Итоги развития криохирургии и перспективы дальнейших исследований. *Вестник АН СССР*, 1978, 3: 3–13.
11. Sanderson DR, Neel HB, Payne WS, Woolner LB. Cryotherapy for bronchogenic carcinoma: report of a case. *Mayo Clin Proc*, 1975, 50: 435–437.
12. Maiwand MO, Homasson JP. Cryotherapy for tracheobronchial disorders. *Clin Chest Med*, 1995, 16: 427.
13. Rodgers BM, Moazam F, Talbert JL. Endotracheal cryotherapy in the treatment of refractory airway strictures. *Ann Thorac Surg*, 1983, 35: 52.
14. Mathur PN, Wolf KM, Busk MF, et al. Fiberoptic bronchoscopic cryotherapy in the management of tracheobronchial obstruction. *Chest*, 1996, 110: 718.
15. Schumann C, Hetzel M, Babiak AJ, et al. Endobronchial tumor debulking with a flexible cryoprobe for immediate treatment of malignant stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 139: 997.
16. Vergnon JM, Huber RM, Moghissi K. Place of cryotherapy, brachytherapy and photodynamic therapy in therapeutic bronchoscopy of lung cancers. *Eur Respir J*, 2006, 28: 200–218.
17. Mathur, P.N., Wolf, K.M., Busk, M.F., Briete, W.M., and Datzman, M. Fiberoptic bronchoscopic cryotherapy in the management of tracheobronchial obstruction. *Chest*, 1996, 110: 718–723.
18. Hetzel M, Babiak AJ, Hetzel J, Merk T, Wibmer T, Lepper PM, Krüger S. Endobronchial tumor debulking with a flexible cryoprobe for immediate treatment of malignant stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010 Apr, 139(4): 997–1000. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.06.023. Epub 2009 Aug 27.
19. Hetzel M, Hetzel J, Schumann C, Marx N, Babiak A. Cryorecanalization: a new approach for the immediate management of acute airway obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004, 127: 1427–143.
20. Jung JY, Lee SY, Kim DH, et al. Clinical benefits and complications of cryotherapy in advanced lung cancer with central airway obstruction. *Tuberc Respir Dis*, 2008, 64: 272–277.
21. Noppen M, Meysman M, Van Herreweghe R, Lamote J, D'Haese J, Vincken W. Bronchoscopic cryotherapy: preliminary experience. *Acta Clin Belg*, 2001, 56: 73–77.
22. Bertolotti L, Elleuch R, Kaczmarek D, Jean-Francois R, Vergnon JM. Bronchoscopic cryotherapy treatment of isolated endoluminal typical carcinoid tumor. *Chest*, 2006, 130: 1405–1411.
23. Maiwand MO, Asimakopoulos G. Cryosurgery for lung cancer: clinical results and technical aspects. *Technol Cancer Res Treat*, 2004, 3: 143–150.
24. Seon-Heui Lee, Won-Jung Choi, Sook-Whan Sung, Young-Kyoon Kim, Chi-Hong Kim, Jae-Il Zo, and Kwang-Joo Park. Endoscopic Cryotherapy of Lung and Bronchial Tumors: A Systematic Review. *Korean J Intern Med*, 2011 Jun, 26(2): 137–144. doi 10.3904/kjim.2011.26.2.137.
25. Schumann C, Hetzel J, Babiak AJ, et al. Cryoprobe biopsy increases the diagnostic yield in endobronchial tumor lesions. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 140: 417.
26. Pajares V, Puzo C, Castillo D, et al. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: a randomized trial. *Respirology*, 2014, 19: 900.
27. Babiak A, Hetzel J, Krishna G, et al. Transbronchial cryobiopsy: a new tool for lung biopsies. *Respiration*, 2009, 78: 203.
28. Hetzel J, Hetzel M, Hasel C, et al. Old meets modern: the use of traditional cryoprobes in the age of molecular biology. *Respiration*, 2008, 76: 193.
29. Gangnah O1, Guo SL1, Chiniah M1, Li YS1. Efficacy and safety of cryobiopsy versus forceps biopsy for interstitial lung diseases and lung tumours: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*, 2016 Jul, 21(5): 834–41. doi: 10.1111/resp.12770. Epub 2016 Mar.
30. Ernst A, Silvestri GA, Johnstone D, American College of Chest Physicians. Interventional pulmonary procedures: Guidelines from the American College of Chest Physicians. *Chest*, 2003, 123: 1693.
31. Hetzel J, Kumpf M, Hetzel M, Hofbeck M, Baden W. Cryorecanalization of an obstructed bronchial stent in a 12-year-old boy. *Respiration*, 2011, 82(3): 290–3. doi: 10.1159/000322556. Epub 2011 Jan 8.

ДИНАМИКА ИНТЕНСИВНОСТИ КАРИЕСА ЗУБОВ

У ПАЦИЕНТОВ С НЕСЪЕМНЫМИ ОРТОДОНТИЧЕСКИМИ КОНСТРУКЦИЯМИ

В статье представлены результаты исследования пациентов, находящихся на лечении с помощью несъемной ортодонтической техники (НОТ). В последнее время растет число взрослого населения, обращающегося к врачу-ортодонт, также увеличивается количество осложнений, возникающих в процессе ортодонтической коррекции. Цель данной работы заключалась в изучении распространенности и интенсивности кариеса зубов в динамике у лиц, находящихся на ортодонтическом лечении. Проведено обследование 50 пациентов в возрасте от 18 до 35 лет с НОТ, находящихся на ортодонтическом лечении в течение 1 мес. Повторные осмотры осуществлялись через 1, 6 и 12 мес. Через 12 мес. от начала исследования происходило увеличение показателя «К» в структуре индекса КПУ(з) в 2 раза за счет появления новых кариозных очагов на твердых тканях зубов. Распространенность кариеса к 12 мес. составила 100%, что соответствует высокому уровню распространенности кариеса зубов.

Ключевые слова: интенсивность кариеса, распространенность кариеса, несъемная ортодонтическая техника, осложнения.

S.Y. KOSYUGA, MD, D.I. BOTOVA

Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia

DYNAMICS OF THE INTENSITY OF DENTAL CARIES IN PATIENTS WITH PERMANENT ORTHODONTIC CONSTRUCTIONS

The article presents the results of a study of patients undergoing treatment with permanent orthodontic structures (POS). Lately the number of adults seeking orthodontic consultation also increases as well as the number of complications arising in the process of orthodontic correction. The aim of this article was to study the prevalence and intensity of dental caries in the dynamics of individuals undergoing orthodontic treatment. A survey of 50 patients aged from 18 to 35 years with POS undergoing orthodontic treatment within 1 month was performed. Repeated examinations were carried out after 1, 6 and 12 months. After 12 months from the onset of the study there was an increase of the index «C» in the structure of the index of the CPU(s) by 2 times due to the emergence of new carious lesions in the hard tissues of the teeth. The prevalence of dental caries for 12 months was 100%, which corresponds to a high prevalence of dental caries.

Keywords: intensity of caries, prevalence of dental caries, permanent orthodontic structures, complications.

ВВЕДЕНИЕ

Одну из важных позиций в структуре общей заболеваемости населения России занимает стоматологическая заболеваемость, при этом распространенность зубочелюстных аномалий и деформаций колеблется от 11,4 до 71,7% [1, 2]. В настоящее время увеличивается число взрослых пациентов, обращающихся в клинику к врачу-ортодонт с целью лечения зубочелюстных аномалий. При этом процент поражения твердых тканей зубов кариесом в процессе лечения достаточно высокий и составляет, по данным авторов, от 25 до 100% [3].

В процессе ортодонтического лечения на длительный срок в полости рта пациента устанавливаются различные несъемные аппараты, которые изменяют гомеостаз, оказывая негативное влияние на ткани и органы зубочелюстной системы [4]. Изменяется жевательная функция, физическое состояние зубочелюстной системы, снижается качество жизни пациентов, находящихся на ортодонтическом лечении [5]. Гигиеническое состояние полости рта при наличии брекет-системы изменяется в

худшую сторону из-за различных конструктивных элементов аппаратов, которые служат ретенционными пунктами для скопления мягкого зубного налета, при этом увеличивается поражаемость зубов кариесом и возникает воспаление в тканях пародонта [6].

Первые признаки деминерализации эмали проявляются уже через 1 мес. после фиксации ортодонтической аппаратуры в виде белых пятен, которые распространяются на глубину 100 мкм [7], что может привести к дальнейшему распространению кариозного процесса при несоблюдении рациональной гигиены полости рта.

В последние годы большое значение придается подготовке, ведению и наблюдению пациентов, находящихся на ортодонтическом лечении с помощью несъемной ортодонтической техники, в детском возрасте [8] и недостаточно внимания уделяется стоматологической заболеваемости взрослого населения, находящихся на лечении у врача-ортодонта.

Цель настоящей работы – изучение распространенности и интенсивности кариеса зубов в динамике у пациентов на ортодонтическом приеме.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было обследовано 50 пациентов в возрасте от 18 до 35 лет с несъемными ортодонтическими конструкциями, находящихся на ортодонтическом лечении в течение 1 мес. Повторные осмотры пациентов проводили через 1; 6 и 12 мес. Пациентам проводилась профессиональная гигиена полости рта, обучение рациональной индивидуальной гигиене полости рта и ортодонтических конструкций с подбором средств и предметов гигиены, проводился контроль гигиены полости рта, а также коррекция диеты (снижение количества липких легкоусвояемых углеводов в рационе питания, увеличение количества кальцийсодержащих продуктов).

Гигиеническое состояние полости рта при наличии брекет-системы изменяется в худшую сторону из-за различных конструктивных элементов аппаратов, которые служат ретенционными пунктами для скопления мягкого зубного налета, при этом увеличивается поражаемость зубов кариесом и возникает воспаление в тканях пародонта

Оценка стоматологического статуса пациентов осуществлялась в соответствии с рекомендациями и критериями ВОЗ (2013). Использовали разработанную индивидуальную карту пациента. Все пациенты относились к 1-й группе здоровья (практически здоровы).

Для оценки состояния твердых тканей зубов использовали индекс интенсивности кариеса зубов – КПУ(з), а также индекс интенсивности кариеса зубов по поверхностям – КПУ(п).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В начале исследования у пациентов в среднем интенсивность кариозного процесса по индексу КПУ(з) составила $12,2 \pm 0,16$, через 1 мес. эти данные не изменились – $12,2 \pm 0,16$. Через 6 мес. мы наблюдали увеличение данного показателя до $12,9 \pm 0,16$, а через 12 мес. до $13,4 \pm 0,17$, что свидетельствует о высокой интенсивности кариозного поражения и увеличении интенсивности кариеса на этапах ортодонтического лечения.

В начале исследования и через 1 мес. в среднем у пациентов интенсивность кариозного процесса по индексу КПУ(п) составила $25,03 \pm 0,41$, через 6 мес. – $26,14 \pm 0,41$, через 12 мес. – $27,03 \pm 0,42$, что говорит нам об увеличении интенсивности кариозного поражения поверхностей зубов при лечении у врача-ортодонта с помощью несъемной ортодонтической техники.

В структуре индекса КПУ(з) у пациентов в начале исследования и через 1 мес. компонент «К» – зубы, пораженные кариесом, составил 0,02, компонент «П» – пломбированные зубы – составил 0,30, компонент «У» – удаленные и подлежащие удалению постоянные зубы – составил 0,08. У пациентов через 6 мес. на компонент

«К» приходится 0,03, на компонент «П» – 0,30, компонент «У» – 0,09. Через 12 мес. структура индекса КПУ(з) распределилась следующим образом: 0,04; 0,30; 0,09 соответственно. Таким образом, спустя 12 мес. исследования происходило увеличение показателя «К» в структуре индекса КПУ(з) в 2 раза за счет появления новых кариозных очагов на твердых тканях зубов. Чаще всего новые кариозные поражения выявлялись на контактных поверхностях жевательных зубов, что связано с образованием налета и сложностью проведения гигиенических процедур в апроксимальных пространствах, а также сложностью ранней диагностики таких поражений на приеме.

При этом в начале исследования распространенность кариеса составила 98%, а к 6 и 12 мес. достигла 100%, что соответствует высокому уровню распространенности кариеса зубов у пациентов с брекет-системами.

Таким образом, можно сделать выводы: происходит увеличение значений индексов КПУ(з) и КПУ(п) на ортодонтическом приеме с увеличением срока ортодонтического лечения (к концу 1 года), что говорит нам о необходимости регулярного гигиенического просвещения ортодонтических пациентов и информирования их о повышенном риске развития основных стоматологических заболеваний; назначения средств и предметов гигиены с обязательным включением в их состав (кроме зубных щеток) ершиков, монопучковых щеток, суперфлоссов, ирригатора; ополаскивания полости рта водой и использования специализированных очищающих пенки после каждого приема пищи при невозможности почистить зубы; контроля за соблюдением рациональной гигиены; своевременной санации полости рта; обязательного наличия в штате клиники врача-гигиениста стоматологического для регулярного проведения профессиональной гигиены полости рта.



ЛИТЕРАТУРА

1. Хорошилкина Ф. Я. Ортодонтия. Дефекты зубов, зубных рядов, анмалии прикуса, морфофункциональные нарушения в челюстно-лицевой области и их комплексное лечение. М.: Мед. информ. агентство, 2006.
2. Эркмен, М.Б. Ортодонтическое лечение. Теория и практика. М.: Медпресс-информ, 2010.
3. Арсенина О.И., Сахарова Э.Б., Кабачек М.В., Попова А.В. Лечебно-профилактические мероприятия при ортодонтическом лечении с использованием несъемной техники. М., 2002.
4. Коржакова М.В. Анализ состояния тканей полости рта и смешанной слюны у пациентов, пользующихся современной несъемной ортодонтической техникой: автореф. дисс. М., 2001. 23 с.
5. Мансур Ю. П., Казанцева И. А. Качество жизни взрослых пациентов с аномалиями окклюзии в ходе ортодонтического лечения. *Современные проблемы науки и образования*, 2014, 4. www.science-education.ru/118-14062.
6. Михайловская В.П. Гигиеническое состояние полости рта пациентов, находящихся на лечении у врача-ортодонта. *Современная стоматология*, 2000, 1: 37-38.
7. Вавилова, Т.П., Коржакова М.В. Профилактика стоматологических заболеваний при лечении современными ортодонтическими аппаратами. М.: В помощь практическому врачу, 1997.
8. Бриль Е. А., Перова Е. Г. Сурдо Э. С. Тарасова Н. В. Петров Г. Н. Состояние полости рта у детей на этапах ортодонтического лечения. *Сибирское медицинское обозрение*, 2008, 5(53): 10.