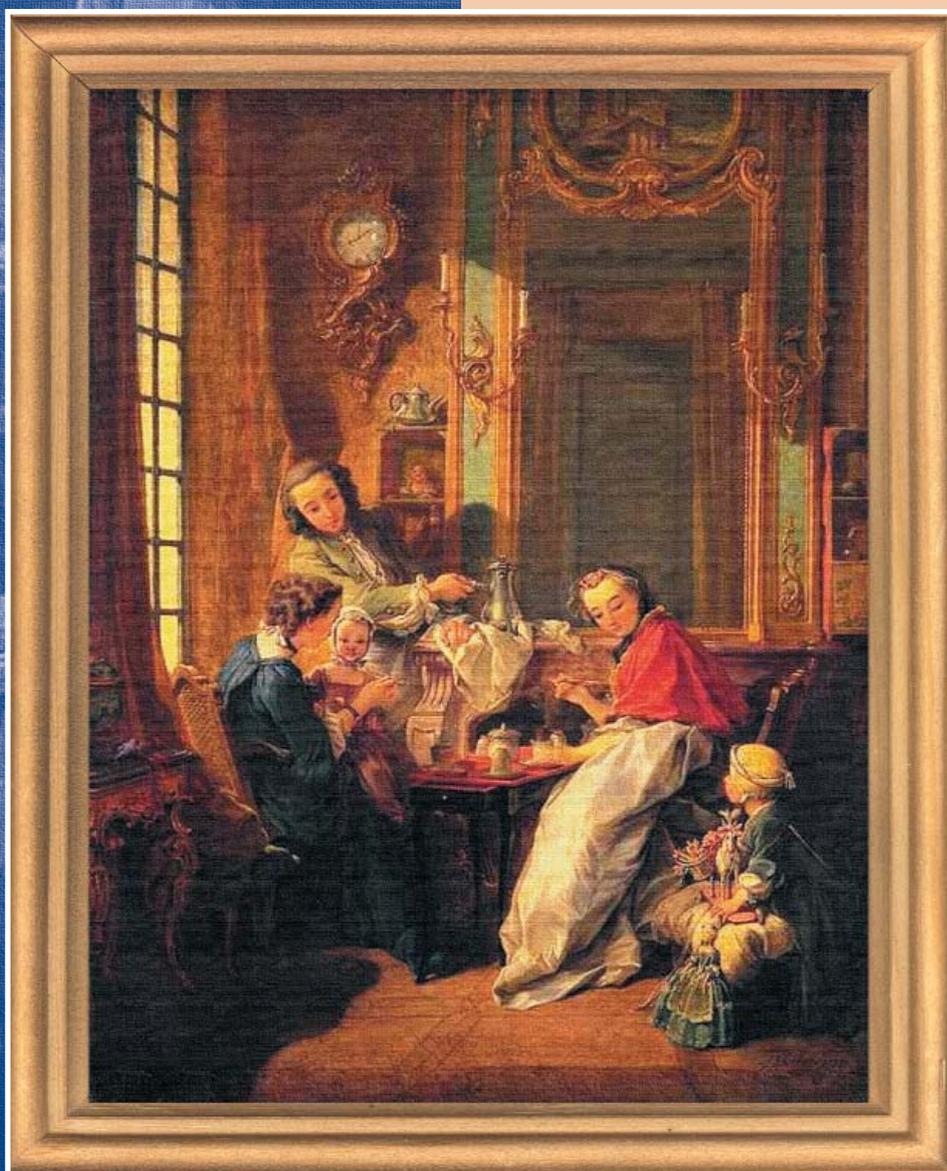




МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ

№ 2, 2015



**ИЗБРАННЫЕ ЛЕКЦИИ
ДЛЯ СЕМЕЙНЫХ ВРАЧЕЙ**



14th European Congress of Internal Medicine

MOSCOW
Crocus Expo

2015

14–16 October

14-ый Европейский конгресс по внутренней медицине

Организаторы

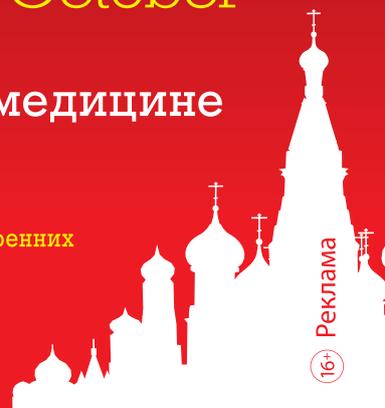
Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ)

Европейская федерация внутренней медицины (EFIM)

В программе Конгресса

Примут участие ведущие ученые в области внутренних болезней из более 30 европейских стран

Подробнее на сайте: www.efim2015.org



Календарь мероприятий РНМОТ

- 26-27 февраля, Рязань
XVIII Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.ryzan2015.rnmot.ru
- 2-3 апреля, Пермь
XIX Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.perm2015.rnmot.ru
- 16-17 апреля, Нижний Новгород
III Съезд терапевтов Приволжского федерального округа
www.nnovgorod.rnmot.ru
- 20-21 мая, Пятигорск
XX Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.pytigorsk2015.rnmot.ru
- 28-29 мая, Барнаул
XXI Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.barnaul2015.rnmot.ru
- 14-16 октября, Москва, Крокус Экспо
X Национальный конгресс терапевтов
www.congress2015.rnmot.ru
- 14-16 октября, Москва, Крокус Экспо
14th European Congress of Internal Medicine
www.efim2015.org
- 26-27 ноября, Ростов-на-Дону
IV Съезд терапевтов Южного федерального округа
www.rostov2015.rnmot.ru

140
лет

со дня рождения
М.П. Кончаловского

2015

Подробности на сайте www.rnmot.ru

Оргкомитет:

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

Технический секретариат:

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

РМЖ

№ 2, 2015

105066, г. Москва,

Спартаковская ул., д. 16, стр. 1

Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55

Электронная почта:

postmaster@doctormedia.ru

WWW адрес: <http://www.rmj.ru>

для корреспонденции:

п/о 105064, а/я 399

директор

К.Н. Понкратова

директор по развитию

Е.В. Семенова

редакционная коллегия

главный редактор

А.Н. Хитров

редактор

Н.А. Виленкина

медицинский редактор

Е.В. Каннер

научные обозреватели

Проф. А.С. Аметов

Проф. А.А. Баранов

Проф. Л.И. Дворецкий

Проф. Е.А. Егоров

Проф. В.Т. Ивашкин

Проф. А.Д. Каприн

Проф. Ю.А. Карпов

Проф. В.Н. Краснов

Проф. В.А. Куташов

Проф. А.Д. Макацария

Проф. Е.Л. Насонов

Проф. М.А. Пирадов

Проф. В.М. Свистушкин

Проф. В.Ю. Сельчук

Проф. В.Н. Серов

Проф. В.В. Цурко

Проф. А.Г. Чучалин

Проф. Н.Н. Яхно

коммерческий директор

А.М. Шутая

директор по рекламе

Е.Л. Соснина

отдел рекламы

С.А. Борткевича

Ю.В. Будыльникова

дизайн

Т.В. Литовченко

Ю.В. Перевисла

В.П. Смирнов

отдел распространения

М.В. Казаков

П.А. Пучкова

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО ПО «Периодика»

Адрес: 105005, Москва, Гарднеровский пер., д. 3, стр. 4

Тираж 65000 экз. Заказ № 20046

Распространяется по подписке

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС77-41718 выдано Федеральной службой по надзору
в сфере связи и массовых коммуникаций

За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов
без письменного разрешения редакции не допускается

Бесплатно для медицинских учреждений с условием
обязательного ознакомления с размещенной рекламой

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования
(РИНЦ)

▲ – на правах рекламы

Содержание:

ИЗБРАННЫЕ ЛЕКЦИИ ДЛЯ СЕМЕЙНЫХ ВРАЧЕЙ

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

Пять мифов о лихорадке Эбола: где кончается вымысел?
М.Ю. Щелканов, N. Zoumanigui, M.Ye. Boiro, B.B. Малеев

58

ИНТЕРВЬЮ

Актуальные аспекты лечения и профилактики гриппа
И.Ю. Никоноров

66

**Противовирусная активность Амизона:
многообещающие результаты международных
исследований**

Е.Г. Говоркова, Д. Больц

70

НА ПОВЕСТКЕ ДНЯ

**Противовирусная активность энисамиума (Амизона®)
в отношении вирусов гриппа в дифференцированных
нормальных клетках эпителия бронхов человека***
Д. Больц, С. Пен, М. Музцио, П. Даш, П. Томас, Р. Мехта,
В. Маргитич

72

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

**Многоцелевая терапия функциональных расстройств
ЖКТ – инновационный подход**
Н.В. Топчий, А.С. Топорков

75

Инертная толстая кишка

А.И. Парфенов, А.В. Карлов, Н.В. Орлова

82

**Применение комбинированных гепатопротекторов
у пациентов с диффузными изменениями печени
и с измененным липидным спектром**

Ю.В. Коковина, О.Н. Вишневская

86

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

**К вопросу выбора оптимальной и безопасной
фармакокоррекции боли в спине**
И.Е. Повереннова, И.А. Золотовская

89

**Амиксин – индукция интерферонов альфа, бета, гамма
и лямбда в сыворотке крови и легочной ткани**

С.С. Григорян, Е.И. Исаева, В.В. Бакалов, Е.А. Осипова,
А.Ю. Бевз, И.В. Простяков, С.А. Надоров

93

**Нейромультивит в комплексной терапии диабетической
нейропатии**

Е.В. Бирюкова

100

**Лечение болей в спине: современный взгляд
на применение НПВП и витаминов группы В**

И.А. Строков, О.О. Дроконова, Л.Т. Ахмеджанова

104

ДИАГНОСТИКА

**Актуальные вопросы диагностики ангиодистонических
нарушений вибрационного генеза**

Т.А. Азовскова, Н.Е. Лаврентьева, Н.В. Вакурова

109

Пять мифов о лихорадке Эбола: где кончается вымысел?

Профессор М.Ю. Щелканов¹, N. Zoumanigui², M.Ye. Voiro³, академик РАН, профессор В.В. Малеев⁴

¹ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Приморском крае», ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток

² Национальный госпиталь «Донка» Минздрава Гвинеической Республики, Конакри

³ Гвинеийский институт им. Л. Пастера, Киндия

⁴ ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

Эпидемия лихорадки Эбола, начавшаяся в конце 2013 г., развивавшаяся без должной идентификации первые месяцы 2014 г. и превратившаяся в серьезную региональную проблему, прочно приковывает к себе внимание специалистов, а также политиков и средств массовой информации. Эта эпидемия еще раз показала, что в стремительно глобализирующемся мире любое инфекционное заболевание, даже самое экзотическое, является социально-значимым.

Научная информация о лихорадке Эбола долгое время была уделом узких специалистов вследствие высокого уровня биологической опасности и труднодоступности известных природных очагов в Центральной Африке. Все это способствовало подмене научных данных многочисленными мифами, которые часто принимают форму откровенных «информационных фейков», сильно затрудняющих формирование адекватного общественного мнения и проведение противоэпидемических мероприятий.

В данной работе в процессе разбора пяти наиболее часто встречающихся мифов о лихорадке Эбола излагаются научные данные о таксономическом статусе возбудителя, истории его открытия, этимологии терминов, причинах возникновения и ранних событиях современной эпидемии в Западной Африке, научно-практической помощи Гвинеической Республике со стороны Российской Федерации.

Миф 1. Этиологическим агентом лихорадки Эбола является вирус Эбола, названный в честь реки, берега которой были эпицентром эпидемии в Конго в сентябре-октябре 1976 г.

Выражение «вирус Эбола» в настоящее время является устаревшим и таксономически несостоятельным. Международный комитет по таксономии вирусов четко определяет название этиологического агента современной эпидемии лихорадки Эбола в Западной Африке – эболавирус Заир (ZEBOV – *Zaire ebolavirus*) [1–3]. Именно этот научный термин и следует применять вместо «вируса Эбола», который, в лучшем случае, можно признать научным сленгом – допустимым в неформальном общении, но совершенно недопустимым в официальных сообщениях.

ZEBOV входит в состав рода *Ebolavirus*, который включает 5 вирусов: четыре из них – за исключением вируса Рестон (RESTV – *Reston virus*) – являются возбудителями тяжелых геморрагических лихорадок у людей с высоким уровнем летальности (табл. 1, рис. 1) [4–7]. Род *Ebolavirus* – наряду с родами *Marburgvirus* и *Cuevavirus* – формирует семейство *Filoviridae* отряда *Mononegavirales* [4, 5]. Род *Marburgvirus* представлен единственным марбург-вирусом озера Виктория (LVMARV – *Lake Victoria marburgvirus*), в отношении которого тоже часто используется устаревшее название «вирус Марбург» [8, 9]. Род *Cuevavirus* – это новый член семейства *Filoviridae*, сформированный после изоляции

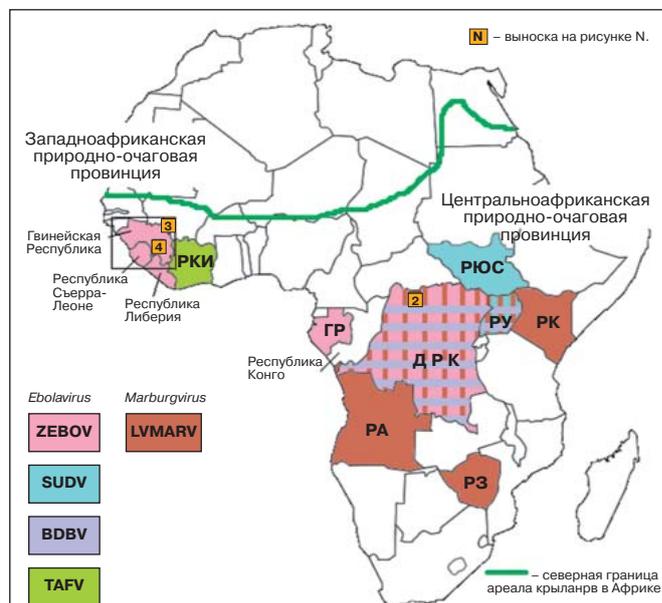


Рис. 1. Распространение природных очагов вирусов семейства *Filoviridae* в Африке (табл. 1; завозные случаи не показаны)

Сокращения: **ГР** – Габонская Республика; **ДРК** – Демократическая Республика Конго (в период 1971–1997 гг. – Республика Заир); **РА** – Республика Ангола; **ПЗ** – Республика Зимбабве; **ПК** – Республика Кения; **РКИ** – Республика Кот-д’Ивуар (до 1986 г. – Республика Берег Слоновой Кости); **РУ** – Республика Уганда; **РЮС** – Республика Южный Судан (до 2011 г. входила в состав Республики Судан); **BDBV** – Bundibugyo virus (вирус Бундибуге); **LVMARV** – Lake Victoria Marburgvirus (Марбург-вирус озера Виктория); **SUDV** – Sudan virus (вирус Судан); **TAFV** – Tai forest ebolavirus (вирус леса Тай); **ZEBOV** – Zaire ebolavirus (эболавирус Заир)

Таблица 1. Таксономическая структура семейства Filoviridae (Mononegavirales) и характеристики описанных эпидемических вспышек, этиологически связанных с его представителями (по [1–9]; рис. 1)

Род	Характеристики эпидемических вспышек				
	Год	Страна	Заболеваемость	Смертность	Летальность, %
<i>Ebolavirus</i>	Эболавирус Заир (ZEBOV - Zaire ebolavirus) (данные до 2014 г.)				
	1976	Республика Заир *	318	280	88,1
	1977	Республика Заир *	1	1	100,0
	1994	Габонская Республика	52	31	59,6
	1995	Республика Заир *	315	254	80,6
	1996	Габонская Республика	91	66	72,5
	2001–2002	Габонская Республика	65	53	81,5
	2001–2002	Республика Конго **	59	44	74,6
	2003	Республика Конго **	178	157	88,2
	2005	Республика Конго **	12	10	83,3
	2007	Демократическая Республика Конго *	264	187	70,8
	2008	Демократическая Республика Конго *	32	14	43,8
	1976–2008	3 страны в Центральной Африке	1387	1097	79,1 (43,8–100,0)
	Эболавирус Заир (ZEBOV - Zaire ebolavirus) (официальные данные 2014–2015 гг.)				
	2014–2015 #	Гвинейская Республика	2799	1807	61,6
		Республика Либерия	8278	3515	42,5
		Республика Сьерра-Леоне	10 094	3049	30,2
		Республика Мали (завозные случаи)	8	6	75,0
		Федеративная Республика Нигерия (завозные случаи)	20	8	40,0
		Республика Сенегал (завозные случаи)	1	0	0
		Соединенные штаты Америки (завозные случаи)	4	1	25,0
		Соединенное королевство Великобритании (завозные случаи)	1	0	0
	2014–2015 #	3 страны в Центральной Африке; завозные случаи в 6 странах	21 206	8386	39,5 (0–75,0)
	Вирус Судан (SUDV - Sudan virus)				
	1976	Республика Судан ***	284	151	53,2
	1979	Республика Судан ***	34	22	64,7
	2000	Республика Уганда	425	224	52,7
	2004	Республика Судан ***	17	7	41,2
	2011	Республика Уганда	1	1	100,0
2012	Республика Уганда	31	21	67,7	
1976–2012	2 страны в Центральной Африке	792	426	53,8 (41,2–100,0)	
Вирус Бундибугё (BDBV - Bundibugyo virus)					
2007	Республика Уганда	149	37	24,8	
2012	Демократическая Республика Конго *	57	29	50,9	
2007–2012	2 страны в Центральной Африке	206	66	32,0	
Вирус Леса Тай (TAFV - Tai forest ebolavirus)					
1994	Республика Кот-д'Ивуар **** (Западная Африка)	1	0	0	
Вирус Рестон (RESTV - Reston virus)					
Не вызывает клинически выраженного заболевания у людей. Вызывает эпизоотии среди свиней в Юго-Восточной Азии и западной части Океании					
<i>Marburgvirus</i>	Марбург-вирус озера Виктория (LVMARV - Lake Victoria Marburgvirus)				
	1967	Федеративная Республика Германия (завозной случай из Республики Уганда)	29	7	24,1
		Республика Сербия ***** (завозной случай из Республики Уганда)	2	0	0
	1975	Южно-Африканская Республика (завозной случай из Республики Зимбабве)	3	1	33,3
	1980	Республика Кения	2	1	50,0
	1987	Республика Кения	1	1	100,0
	1998–2000	Демократическая Республика Конго *	154	128	83,0
	2005	Республика Ангола	374	329	88,0
	2007	Республика Уганда	4	2	50,0
	2008	Соединенные штаты Америки (завозной случай из Республики Уганда)	1	0	0
		Нидерланды (завозной случай из Республики Уганда)	1	1	100,0
	2014	Республика Уганда	1	1	100,0
	1967–2008	4 страны в Центральной Африке	572	471	82,3 (0–100,0)
<i>Cuevavirus</i>	Вирус Лловиу (LLOV - Lloviu virus)				
	Не вызывает клинически выраженного заболевания у людей				

Данные официальной статистики на 13.01.2015 г. * В период 1971–1997 гг. Демократическая Республика Конго называлась Республикой Заир. ** Не следует путать Республику Конго и Демократическую Республику Конго. *** В 2011 г. от Республики Судан отделилась Республика Южный Судан – именно на ее территории наиболее активны природные очаги вируса Судан. **** До 1986 г. Республика Кот-д'Ивуар называлась Республика Берег Слоновой Кости. ***** В период 1963–1992 гг. Республика Сербия входила в состав Советской Федеративной Республики Югославия

непатогенного для человека вируса Лловиу (LLOV – *Lloviu virus*) [10].

Усложнение таксономической структуры филовировсов должно повлечь за собой в обозримом будущем и изменения в названиях соответствующих нозологий – например, «лихорадка леса Тай», «лихорадка Бундибугё» и т. д. Однако в отсутствие статистически достоверных сравнительных клинических исследований дифференцировать нозологии было бы преждевременно. Поэтому исторически сложившийся термин «лихорадка Эбола» имеет право на существование наряду с более корректным «филовиральная лихорадка». Подобные ситуации, когда название инфекционного заболевания не вполне совпадает с названием его этиологического агента, или когда одна и та же нозология связана с несколькими разными патогенами, в современной вирусологии не редкость. Первым примером может служить вирус Крымской-Конго геморрагической лихорадки (*Bunyaviridae, Nairovirus*), вызывающий заболевание, которое допустимо называть не только «Крымской-Конго

геморрагической лихорадкой», но и исторически сложившимся термином «Крымская геморрагическая лихорадка» [11, 12]. Вторым примером является геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, которая в различных частях своего ареала связана с различными вирусами из рода *Hantavirus (Bunyaviridae)*: Доброва-Белград, Сааремаа, Тула, Топографов, река Лена, Хабаровск, Пуумала, Юньань, Сеул, Хантаан [12, 13]. Другой известный пример такого же рода – грипп, этиологически связанный с вирусами трех различных родов семейства *Orthomyxoviridae*: гриппа А (*Influenzavirus A*), В (*Influenzavirus B*) и С (*Influenzavirus C*) [14, 15].

Начало эпидемии лихорадки Эбола 1976 г. в Демократической Республике Конго (ДРК) официально принято отсчитывать от 28.09.1976 г., когда в штаб-квартиру ВОЗ в Женеве поступила срочная телеграмма о вспышке заболевания неясной этиологии «... тифа или желтой лихорадки ... в районе Бумба, община Ямбуку». Однако начало эпидемии было положено 26.08.1976 г., когда заболел 44-летний учитель местной школы. Через

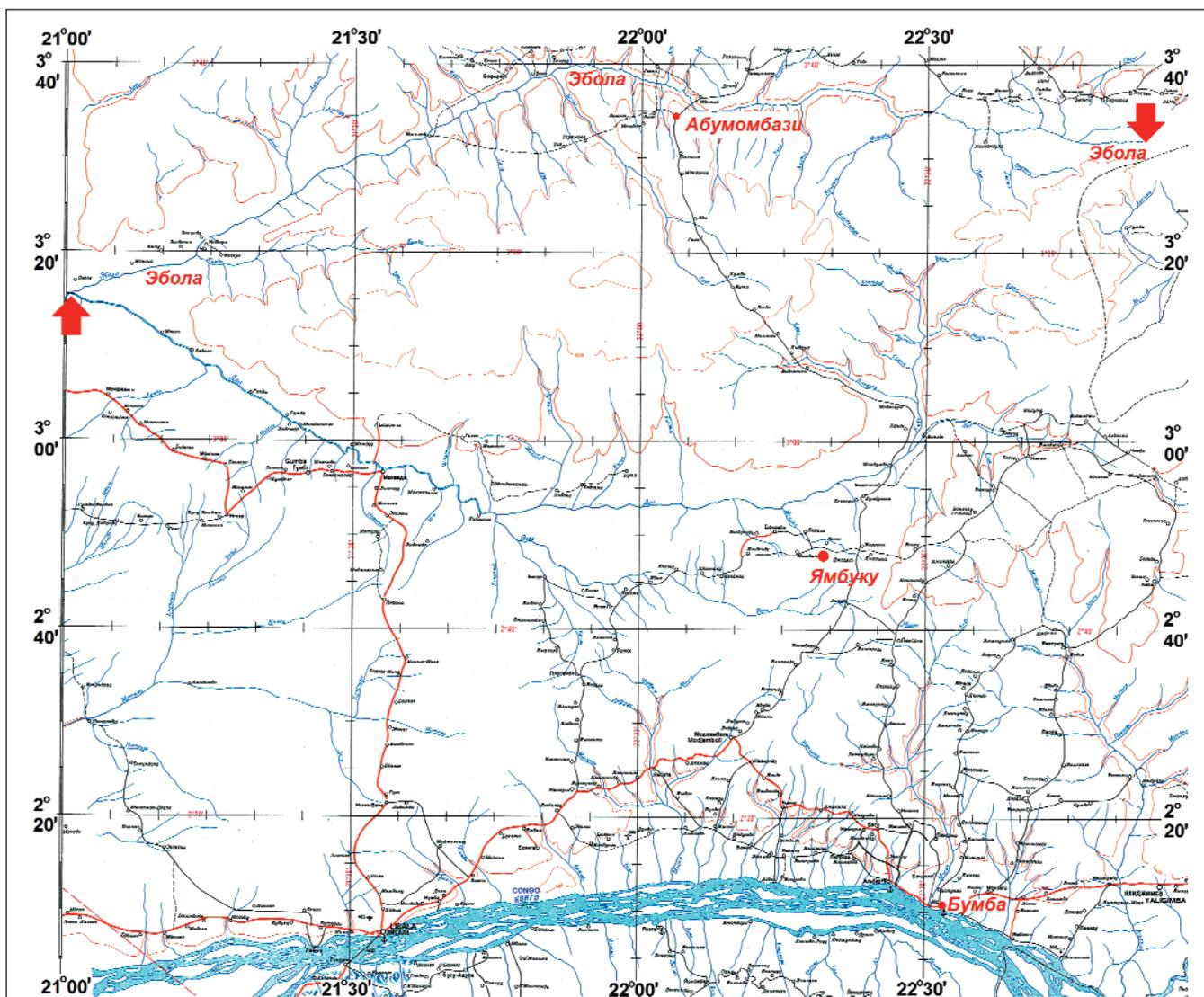


Рис. 2. Фрагмент топографического листа А34–2 (Демократическая Республика Конго). Красным цветом выделены обсуждаемые в тексте географические объекты: р. Эбола, д. Ямбуку (2° 49' 23 с.ш., 22° 18' 28 в.д.); г. Бумба (2° 11' 07 с.ш., 22° 31' 12 в.д.); г. Абумомбази (3° 34' 23 с.ш., 22° 04' 29 в.д.). Стрелками отмечены исток (3° 32' 42 с. ш., 22°52' 45 в. д.) и устье (3° 15' 46 с. ш., 21° 00' 42 в. д.) р. Эбола, которая является притоком р. Конго, а именно: р. Эбола → р. Два → р. Монгала → р. Конго

4 сут больной был госпитализирован в больницу местного католического прихода, в которой имелось всего пять шприцев, их стерилизация кипячением производилась нерегулярно [16–19] – последовала внутрибольничная вспышка, быстро распространившаяся в соседние населенные пункты.

Деревня Ямбуку (Yambuku) (2° 49' 23" с.ш., 22° 18' 28" в.д.), ставшая эпицентром эпидемии лихорадки Эбола в 1976 г. [16–19], находится не на берегах реки Эбола, а примерно в сотне километров южнее (рис. 1, 2). Этот населенный пункт входит в состав префектуры Монгала Экваториальной провинции ДРК. При этом, следует иметь в виду два факта:

1. В период 1971–1997 гг. ДРК называлась Республикой Заир.

2. Республика Конго и ДРК – это два различных государства (поэтому говорить просто «в Конго» некорректно).

После изоляции этиологического агента эпидемии (1976 г.) в ДРК и установления [16–19] его таксономической близости, но не идентичности ранее открытому (в 1967 г.) вирусу марбург (ныне – LVMARV) [8] перед сотрудниками специальной миссии ВОЗ встала задача присвоения имени новому вирусу. В принципе, простор для творчества был достаточно широкий, поскольку эпидемия вышла далеко за пределы основного эпидемического очага с эпицентром в Ямбуку – спорадические случаи были зарегистрированы также в городах Бумба, Абумомбази, Киншаса – так что имя новому вирусу можно было бы дать по названию любого из них. Однако, как вспоминает один из первооткрывателей ZEBOV P. Piot [20], возникли серьезные опасения, что ассоциация опасного заболевания с конкретным населенным пунктом может повлечь за собой нежелательные социально-экономические последствия.

Наиболее известный пример подобного рода – описанная ранее, в 1969 г., социальная стигматизация жителей нигерийского г. Ласса [21] в связи с идентификацией одноименного вируса Ласса (*Arenaviridae*, *Arenavirus*). Авторитарный президент Республики Заир Мобуту Сесо Секо применял чрезвычайно жесткие меры по локализации эпидемических очагов с привлечением армии, имевшей приказ открывать огонь на поражение в случае необходимости. Поэтому было решено назвать новый вирус в честь какой-либо периферической реки. Напрашивающееся «Конго» (рис. 1) не подходило в связи с тем, что вирус Конго уже был известен (позднее – вирус Крымской-Конго геморрагической лихорадки) [11, 12]. А поскольку несколько образцов биологического материала для изоляции вируса были собраны в г. Абумомбази, расположенном в пойме реки Эбола, именно этот географический объект, удаленный от центра эпидемии, и удостоился сомнительной чести дать свое имя опасному патогену.

Наконец, следует проанализировать постановку корректного ударения в слове «Эбола». На берегах этой реки проживает народ бангала, говорящий на языке лингала¹ [22], который принадлежит бантоидной ветви бенуэ-конголезской группы конго-кордофанской языковой семьи [23]. Название «Эбола» впервые появилось на бельгийских картах в колониальный период в конце XIX в. как неточная калька одного из местных названий, из которых наиболее вероятными являются ebale [eh-ba'-leh] (река) и ebolo [eh-bo'-lo] (часть целого)² [23, 24]. Оба слова начинаются с именного префикса седьмого класса e-; ударение должно падать на первый слог основы [23] – следовательно, в обоих случаях ударение приходится на предпоследний слог – Эбо́ла.

Бытует мнение, что нет большой разницы, где ставить ударение в слове «Эбола». В предметном отношении разница действительно невелика, т. к. вряд ли вызовет разночтение даже у неспециалистов. Однако неправильная постановка ударения не только нарушает требование терминологической однозначности, но и имеет соответствующую культурологическую нагрузку [25]: традиции отечественной топонимики включают подчеркнuto уважительное отношение к местной специфике, поскольку веками складывались в единой многонациональной и многоконфессиональной стране, не имевшей опыта строительства собственной колониальной системы, традиционно пренебрегающей туземными обычаями.

Миф 2. Современная эпидемия лихорадки Эбола в Западной Африке началась весной 2014 г.

Действительно, 23.03.2014 г. Африканское региональное бюро ВОЗ объявило об эпидемии лихорадки Эбола в Гвинейской Республике (в пределах лесистой части Северо-Гвинейской возвышенности); 29.03.2014 г. последовало подтверждение первого случая лихорадки Эбола в Республике Либерия, 25.05.2014 г. – в Республике Сьерра-Леоне. Однако это – официальные датировки. Результаты ретроспективного эпидемиологического расследования показывают, что современная эпидемия лихорадки Эбола в Западной Африке началась еще в декабре 2013 г. [1, 2].

Первым пациентом (П1) стал 2-летний Эмиль Уамунó (Emile Ouamouno), который остро заболел 24.12.2013 г. с симптомами лихорадки, рвоты, кровавого стула и умер 28.12.2013 г. Он жил со своей семьей на окраине небольшой (31 хижина) деревни Мельяндó (Meliando) (8° 37' 21.36" с.ш., 10° 3' 51.12" з.д.) в префектуре Гекедó (Gueckedou) провинции Нзерекорé (Nzerekore) (рис. 3).

В научной литературе приводятся различные даты смерти Эмиля Уамунó (06.12.2013 г. [1] vs. 28.12.2013 г. [2]) и первых 4-х пациентов (П1-4). Несмотря на то, что публикация S. Baize и соавт. [1] появилась раньше и именно ее данные широко цитируются средствами массовой информации, сведения A. Marí Saéz и соавт. [2]

¹ Строго говоря, лингала не связан ни с одним из местных этносов, представляя собой региональный лингва-франка [23].

² Нередко в средствах массовой информации приходится встречать «романтические» версии переводов «Эбола» с лингала как «белая вода» или «черная вода». «Белый» переводится на лингала как mpe'mbe [mpe'-mbe'], черный – moyindo [moh'-yee'-ndoh], вода – mai [ma'-ee] [24]. Очевидно, что здесь нет никаких фонетических соответствий слову «Эбо́ла».

вызывают большее доверие, т. к. его авторы работали непосредственно в Мельянду, беседовали с очевидцами и проводили сверку с медицинскими записями в местном медицинском пункте. Кроме того, данные A. Marí Saéz и соавт. [2] по П1-4 лучше согласуются по срокам с последующими эпидемическими событиями.

На первом этапе (до начала марта 2014 г.) эпидемия развивалась по классическому сельскому типу (см. подробности у М.Ю. Щелканова и соавт. [3]): источником инфекции стали, по-видимому, выделения крыланов (*Chiroptera*, *Megachiroptera*), которые являются природным резервуаром эболавирусов [26–28], будучи способны переносить инфекцию бессимптомно. В лесном массиве, окружающем Мельянду, были обнаружены несколько видов крыланов и летучих мышей. Возможно, источником инфекции стали заразившиеся от крыланов больные и ослабленные летучие мыши (*Chiroptera*, *Microchiroptera*), жившие в дуплистом дереве близ деревни, вокруг которого любили играть дети (см. Приложения в [2]).

Второй жертвой лихорадки Эбола в Мельянду стала 3-летняя сестра Эмиля Филомэ (П2), умершая 05.01.2014 г. Мать погибших детей Сиá (П3) плохо почувствовала себя уже на похоронах дочери и умерла 11.01.2014 г., вслед за ней (13.01.2014 г.) – и ее мать Кумбá (П4). Принимавшая участие в похоронном обряде сестра Кумбы заболела (П5) 20.01.2014 г. и умерла 26.01.2014 г., став источником эпидемической вспышки в д. Давá в феврале 2014 г. Женщины в африканских деревнях рожать начинают рано, а

Кумбá находилась в фертильном возрасте, и когда у нее началось маточное кровотечение, ее осматривали местная акушерка (П6) и медсестра (П7), которые тоже заболели 25.01.2014 и 29.01.2014 г. соответственно, и обе умерли 02.02.2014 г. П6 была госпитализирована в г. Гекеду, где от нее заразился медицинский работник (П8), который заболел 05.02.2014 г., самостоятельно отправился в госпиталь г. Масентá (Macenta) и умер 10.02.2014 г. Родственники П8-П9 и П10 – завезли инфекцию в г. Баладу (Baladou) и г. Фарако (Farako), где эпидемические вспышки были зарегистрированы в конце февраля – начале марта 2014 г. Доктор (П11), лечивший П8 в Масентá, заболел 19.02.2014 г. и умер 24.02.2014 г. Два брата П11 (П13-14) заболели 24.02.2014 г. и умерли с интервалом в сутки 07.03.2014 и 08.03.2014 г. в Киссиду (Kissidougou). Другой член семьи П11 после его похорон стал источником (П15) эпидемической вспышки в Нзерекоре (заболел 26.02.2014 г., умер 28.02.2014 г.).

Таким образом, к концу февраля 2014 г. вирус проник в крупные населенные пункты, и следующая стадия эпидемии начала развиваться по городскому типу [3], когда высокая плотность населения способствует быстрому распространению вируса контактным путем. В Западной Африке контактный путь распространения инфекционных заболеваний во многом связан с наличием специфических погребальных обрядов и невероятной скученностью в транспортных средствах. К 26.03.2014 г., когда ВОЗ объявила об идентификации этиологического агента эпидемии (EBOVZ), эпидемия городского типа уже вырвалась на вольный простор. В тот момент ее еще можно было остановить с помощью масштабных и слаженных противоэпидемических мероприятий, но осуществить их в сложнейших социально-экономических условиях современной Западной Африки оказалось невозможно. 27.03.2014 г. эпидемия достигла столицы Гвинейской Республики г. Конакри, и число заболевших стало нарастать лавинообразно.

Миф 3. Современная эпидемия лихорадки Эбола в Западной Африке – это результат применения биологического оружия: целенаправленно спланированного либо непреднамеренного (вышедших из-под контроля полевых испытаний)

Всякий раз, когда ВОЗ объявляет очередную пандемию гриппа А (последний пример – А (H1N1) pdm09 [14]), ученые открывают новый вирус человека (например, вирус иммунодефицита человека [29], вирус тяжелого острого респираторного синдрома [30], вирус ближневосточного респираторного синдрома [30]), вспыхивает крупная эпидемия (лихорадки Эбола в Западной Африке 2014 г. [1–3]) или эпизоотия с высоким пандемическим потенциалом (оспа обезьян [31], высоковирулентный грипп А птиц [14, 32]), в средствах массовой информации происходит всплеск интереса к конспирологическим версиям, среди которых можно выделить два лейтмотива:

1. получение сверхприбылей от производства лекарственных средств и вакцин;
2. применение биологического оружия.

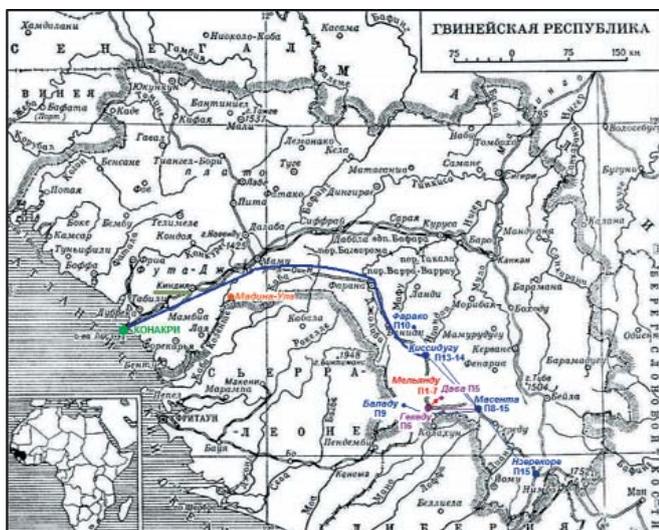


Рис. 3. Динамика развития эпидемии лихорадки Эбола в Западной Африке. Красным цветом выделена д. Мельянду, где произошло заражение П1-7 (декабрь 2013 г. – январь 2014 г.); сиреневым цветом обозначены населенные пункты, куда инфекция была занесена в конце января 2014 г.; синим – в феврале-марте 2014 г. В столице Гвинейской Республики г. Конакри (выделен зеленым цветом) первые случаи заболевания были выявлены 27.03.2014 г. Оранжевым цветом выделен центр округа (супрефектура) Мадина-Ула, среди населения которого была зарегистрирована эпидемическая вспышка геморрагической лихорадки неясной этиологии в марте-августе 1982 г.

Подчеркиванием выделен г. Киндия, где в период 14–18.12.2014 г. силами российских военно-медицинских специалистов был развернут и передан Министерству здравоохранения Гвинейской Республики мобильный госпиталь

Уместна аналогия: когда идет дождь, продавцы зонтиков получают прибыль, но все же не в состоянии вызывать дождь.

В принципе, любой патоген при грамотном его использовании и достаточной квалификации тех, кто его использует, может стать биологическим оружием. И филловирусы здесь не исключение. Однако, во-первых, сегодня продолжает действовать «Конвенция о запрещении разработки, производства и накопления запасов бактериологического (биологического) и токсинного оружия и об их уничтожении» (1972 г.); во-вторых, сравнимые научные потенциалы наиболее развитых стран не позволяют надеяться на незаметное применение биологического оружия. Технологический паритет в области микробиологии является одной из лучших гарантий неприменения биологического оружия. Одним из важнейших его элементов считается система планового мониторинга природных очагов инфекционных заболеваний. В СССР и современной России такая система успешно функционирует [32–36], представляя собой, по сути, перманентные маневры с целью профилактики применения биологического оружия.

Более того, СССР на безвозмездной основе проводил мониторинговые исследования в интересах обеспечения эпидемиологического благополучия стран, вставших на путь социалистического развития. Так, на базе Гвинейского института им. Л. Пастера (г. Киндия) в период 1978–1991 гг. успешно работала Российско-гвинейская вирусологическая и микробиологическая лаборатория [37]. В публикациях этой лаборатории [38, 39] была описана эпидемическая вспышка геморрагической лихорадки с летальностью свыше 30% в марте-августе 1982 г. среди населения юго-восточной части плато Фута-Джаллон, в супрефектуре Мадина-Ула́ (Madina-Oula) провинции Киндия, на границе Гвинейской Рес-



Рис. 4. Экспертно-рекогносцировочная группа российских специалистов в типичном ландшафте на плато Фута-Джаллон (август 2014 г.): академик РАН, проф. В.В. Малеев (Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва) и д.б.н. М.Ю. Щелканов (Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток)

публики и Республики Сьерра-Леоне, проходящей по р. Коленте́ (рис. 3, 4). Этиологический агент заболевания в то время идентифицировать не удалось, а «... особенности клинического течения болезни в наибольшей степени напоминают описанную симптоматику вирусных геморрагических лихорадок Марбург и Эбола» (цит. по [38, С. 69]). В 1987 г. было показано, что среди населения Гвинейской Республики имеются специфические антитела против эболавирусов [39]. По-видимому, это было первое указание на существование природных очагов представителей рода *Ebolavirus* на территории Северо-Гвинейской возвышенности. Если бы из-за так называемой «перестройки» не оборвались научно-практические связи между российскими и гвинейскими специалистами, то к 2013 г. уже имелись бы статистически обоснованные данные циркуляции EBOVZ в Западной Африке. А это существенно ускорило бы идентификацию возбудителя и, возможно, позволило оперативно взять под контроль эпидемический процесс.

Таким образом, эпидемия лихорадки Эбола в Западной Африке вспыхнула в декабре 2013 г. отнюдь не в результате преднамеренного или непреднамеренного использования биологического оружия, а в результате повышения активности циркуляции EBOVZ в его природных очагах на территории Северо-Гвинейской возвышенности. С учетом данных 2014 г. (табл. 1, рис. 1), необходимо внести изменения в классификацию природных очагов филловирусов: Африканская природно-очаговая область теперь подразделяется на две природно-очаговые провинции – Центральноеафриканскую (ядро очага – Североконголезский природно-очаговый округ) и Западно-африканскую (ядро очага – Северо-гвинейский³ природно-очаговый округ) (рис. 1). Природным резервуаром являются крыланы (*Chiroptera*, *Megachiroptera*). Сравнительная характеристика циркуляции филловирусов в выделенных природно-очаговых провинциях должна стать предметом детальных исследований уже в ближайшем будущем. Молекулярно-генетический анализ полноразмерных генетических последовательностей штаммов EBOVZ, изолированных в 2014 г. в Западной Африке, не выявил у них принципиальных отличий от ранее известных вариантов этого вируса. Генетическая дистанция от штаммов, изолированных в 2008 г. в ДРК, составляет около 3% [1], что достаточно для выделения нового генотипа EBOVZ и полностью согласуется с концепцией наличия в Африке двух природно-очаговых провинций.

Миф 4. Население Западной Африки охвачено паникой, в т. ч. будучи напуганным искусственно завышенными показателями летальности

Население Западной Африки, к огромному сожалению, давно привыкло жить (и при этом – не паниковать) в условиях хронического эпидемического неблагополучия. Достаточно сказать, что детская смертность в странах Западной Африки превышает 60, в иные годы под-

³ Название происходит от названия Северо-Гвинейской возвышенности, в свою очередь, названной по своему местоположению – на севере Гвинейского залива.

нимаясь выше 100 (например, в 2008 г. в Республике Сьерра-Леоне и Республике Либерия). Средняя продолжительность жизни – 56 лет в Гвинейской Республике, 54 – в Республике Либерия, 45 – в Республике Сьерра-Леоне. В регионе отсутствуют или недостаточно масштабированы системы мониторинга социально-значимых инфекций: гриппа, вирусных гепатитов, заболеваний, передающихся половым путем. Территория Западной Африки включает сложнейшие в структурно-функциональном отношении сочетанные природные очаги инфекционных заболеваний, среди которых – помимо EBOVZ и TAFV (*Filoviridae*, *Ebolavirus*) (табл. 1, рис. 1) – следует отметить особо опасные вирусы Ласса (*Arenaviridae*, *Arenavirus*); Дугбе и Крымской-Конго геморрагической лихорадки (*Bunyaviridae*, *Nairovirus*); Бвамба, Буньямвера, Мпоко, Симбу, Татагине, Тягиня, Шамонда и Шуни (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*); Бханджа и лихорадки долины Рифт (*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*); Вессельсброн, денге, желтой лихорадки, Западного Нила и Сабоия (*Flaviviridae*, *Flavivirus*); Кваранфил и озера Чад (*Orthomyxoviridae*, *Quarantavirus*); Тогото (*Orthomyxoviridae*, *Thogotovirus*); Абадина, Киндия и синего языка овец (*Reoviridae*, *Orbivirus*); Синдбис и Чикунгунья (*Togaviridae*, *Alphavirus*); бактерии: *Yersinia pestis*, *Salmonella enterica*, *S. bongori*, *S. subterranea* (*Enterobacteriaceae*); *Rickettsia* spp., *Coxiella* spp., *Rochalimaea* spp. (*Rickettsiae*); *Borrelia duttonii* (*Spirochaetaceae*); *Vibrio cholerae* (*Vibrionaceae*); протозои: *Entamoeba histolytica* (*Entamoebidae*); *Listeria monocytogenes* (*Listeriaceae*); *Plasmodium falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* и *P. vivax* (*Plasmodiidae*); *Leishmania donovani* (*Trypanosomatidae*).

Однако перечень природно-очаговых патогенных микроорганизмов, распространенных в Западной Африке, далеко не исчерпывается приведенным перечнем. Ситуация серьезно осложняется отсутствием современных научных данных о таксономическом статусе, экологии и патогенности подавляющего большинства микроорганизмов, уже известных для данного региона, и которые могут быть открыты при развертывании соответствующих мониторинговых программ.

Основной причиной недостаточной развитости системы здравоохранения в Западной Африке является комплекс социально-экономических проблем, уходящих своими корнями в колониальное прошлое этого региона [22, 40]. Непродолжительный по историческим меркам период строительства социализма в Гвинейской Республике позволил при помощи СССР⁴ заложить основы современного здравоохранения и сформировать местные медицинские кадры. Распад СССР в начале 1990-х гг. существенно сократил масштабы этого сотрудничества.

В августе 2014 г. активные рабочие контакты между российскими и гвинейскими медицинскими специалистами были возобновлены: в Гвинейскую Республику прибыла экспертно-рекогносцировочная группа Роспотребнадзора и Минздрава России (рис. 4) [3]. В задачи

группы входило обеспечение биологической безопасности посольства и российских граждан; научно-методическая поддержка местных специалистов; сбор аналитической информации непосредственно в очаге эпидемии; ознакомление с опытом гвинейских коллег по диагностике и лечению лихорадки Эбола, установление контактов с представителями ВОЗ и других международных организаций, осуществляющих деятельность по предотвращению распространения эпидемии, возобновление контактов со специалистами Гвинейского института им. Л. Пастера (г. Киндия), проведение переговоров с Министерством здравоохранения Гвинейской Республики с целью определения масштабов помощи со стороны Российской Федерации, а также получения приглашения на работу российских специализированных противоэпидемических бригад (СПЭБов).

По распоряжению Главного государственного санитарного врача Российской Федерации д.м.н. А.Ю. Поповой от 21.08.2014 г. в г. Конакри, в Национальный госпиталь «Донка» Министерства здравоохранения Гвинейской Республики (рис. 5) были направлены мобильные лабораторные модули, на которых немедленно приступили к работе специалисты ФКУЗ «РосНИПЧИ «Микроб»» (г. Саратов) и ФБУН «ГНЦ ВБ «Вектор»» (п. Кольцово, Новосибирская обл.) Роспотребнадзора. Получение приглашения российских СПЭБов имело большую научно-практическую ценность, в первую очередь для Гвинейской Республики, которая, как и другие страны региона, охваченные эпидемией, остро нуждалась в средствах современной молекулярной диагностики, а во-вторых, и для Российской Федерации, т. к. ПЦР-тест-системы российского производства имели возможность пройти «проверку боем» в условиях реальной эпидемии.

Внедрение методов молекулярной диагностики лихорадки Эбола привело к закономерному снижению статистики летальности. И причина кроется совсем не в том,



Рис. 5. Участники рабочего совещания под председательством Главного государственного санитарного врача Российской Федерации д.м.н. А.Ю. Поповой (пятая слева) в ФКУЗ «РосНИПЧИ «Микроб»», г. Саратов (директор – д.м.н., академик РАН, проф. В.В. Кутырев (четвертый слева)) по организации деятельности специализированной противоэпидемической бригады в Гвинейской Республике

⁴ СССР стал первой страной, признавшей независимость Гвинейской Республики уже 05.10.1958 г., через 2 дня после объявления независимости. Попытки Франции проводить изоляционистскую политику в отношении своей бывшей колонии вынудили первого Президента Гвинейской Республики Секу Туре ориентироваться на СССР и КНР [40].

что прежде летальность сознательно завышалась. Благодаря молекулярной диагностике статистика стала учитывать все, а не только наиболее тяжелые случаи заболевания, что и привело к снижению летальности: 30.06.2014 г. – 73,4% (303/413); 30.07.2014 г. – 57,4% (826/1440); 26.08.2014 г. – 50,6% (1552/3069); 29.10.2014 г. – 35,9% (4910/13676); 26.11.2014 г. – 35,7% (5674/15901); 13.01.2015 г. – 39,5% (8386/21206). Снижение летальности после внедрения методов молекулярной диагностики было описано и при других вирусных инфекциях [11–14].

По поручению Президента Российской Федерации от 14.12.2014 г. российские военно-медицинские специалисты доставили в Гвинейскую Республику мобильный госпиталь, способный одновременно разместить на лечение 200 пациентов, в составе которого уже к 18.12.2014 г. были развернуты в г. Киндия (рис. 3), протестированы и штатно функционировали приемно-диагностическое отделение, диагностические лаборатории, три инфекционных отделения, отделение интенсивной терапии, стерилизационная, а также системы контроля за соблюдением санитарного режима. Российские медики организовали для гвинейских коллег курсы повышения квалификации по инфекционным болезням, организовали лечебный процесс, медицинскую логистику, разработали схемы действий при чрезвычайных ситуациях, санитарно-эпидемиологический мониторинг. 17.01.2014 г. на территории Гвинейского института им. Л. Пастера (г. Киндия) был открыт Российско-гвинейский центр микробиологических исследований, имеющий собственное клиническое отделение: инфекционный госпиталь, провизорный госпиталь, отделение переливания крови. В г. Киндия была перебазирована часть группировки мобильных лабораторий Роспотребнадзора. На открытии Центра присутствовал Президент Гвинейской Республики Альфа Конде (рис. 6). Предпринятые меры позволят не только улучшить ситуацию с диагностикой и лечением лихорадки Эбола, но и проводить плановый комплексный мониторинг природных очагов инфекционных заболеваний на территории Западной Африки.



Рис. 6. Президент Гвинейской Республики Альфа Конде (на переднем плане) беседует с начальником специализированной противозидемической бригады Роспотребнадзора к.м.н. В.А. Сафроновым (первый справа) на открытии Российско-гвинейского центра микробиологических исследований в г. Киндия (17.01.2015 г.)

Миф 5. Мир стоит перед лицом ужасной пандемии лихорадки Эбола, представляющей угрозу существованию человечества

Беспрецедентные масштабы современной эпидемии лихорадки Эбола в Западной Африке, впервые вышедшей на региональный уровень, могут быть объяснены 4 основными причинами: 1. наличие природных очагов EBOVZ на территории Западной Африки; 2. отсутствие научной информации о функционировании природных очагов EBOVZ в данном регионе (затруднило своевременную идентификацию возбудителя заболевания); 3. наличие своеобразных местных обрядов (в частности – обряда погребения, включающего многолюдные похороны и массовые омовения покойного), которые существенно способствуют распространению инфекционных агентов – включая EBOVZ – контактным путем; 4. сложнейшая социально-экономическая обстановка.

В Европе, Северной Евразии (включая Российскую Федерацию), Южной и Северной Америке отсутствуют природные очаги эболавируса Заир, поскольку ареал природного резервуара – крыланов (*Chiroptera*, *Megachiroptera*) – ограничивается субтропическими зонами Восточного полушария (рис. 1; [3]).

С высокой вероятностью, эпидемия лихорадки Эбола не выйдет за границы Западной Африки и закончится, хотя бы уже вследствие формирования достаточной иммунной прослойки среди местного населения этого региона. В остальных странах возможны завозные спорадические случаи заболевания, вероятность разрастания которых до эпидемических вспышек и эпидемий городского типа [3] определяется уровнем развития системы биологической безопасности конкретной страны.

Следует подчеркнуть, что проблема интродукции патогенных микроорганизмов появилась отнюдь не в связи с лихорадкой Эбола – острота этой проблемы неуклонно возрастает, начиная примерно с середины прошлого века, в связи с интенсификацией пассажирских потоков во всем мире. При этом, медицинский контроль в транспортных пунктах пропуска является необходимой, но недостаточной мерой, поскольку инфекционный больной в инкубационном периоде способен преодолеть самый строгий контроль и заболевает уже на новой территории. В частности, в Российской Федерации ежегодно регистрируют несколько сотен случаев завозных экзотических инфекционных заболеваний [41–43]. Все эти случаи быстро выявляются, грамотно идентифицируются, в результате проводимых оперативных мероприятий купируются возможные пути передачи возбудителя, и эпидемических вспышек удается избежать. Эффективность этих мероприятий и высокая степень настороженности системы биологической безопасности развитых стран мира (в т. ч. Российской Федерации) являются надежным барьером на пути распространения лихорадки Эбола.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Актуальные аспекты лечения и профилактики гриппа

*На вопросы корреспондента «РМЖ» Е.В. Каннер отвечают
Игорь Юрьевич Никоноров – к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ
«НИИ гриппа» Минздрава России;*

*Марина Георгиевна Позднякова – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории испытаний
новых средств защиты от вирусных инфекций ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России*

– Не секрет, что проблема лечения и профилактики гриппа и ОРВИ стоит в настоящее время достаточно остро. Насколько, на Ваш взгляд, актуальна проблема респираторных инфекций в России на сегодняшний день?

– И.Ю. Проблема респираторных вирусных инфекций, которой мы и занимаемся, достаточно актуальна не только для России, но и для всего мира, с учетом того, что существует более 300 возбудителей вирусных инфекций. Естественно, особое внимание уделяется проблеме гриппа, потому что грипп считается одной из основных тяжелых респираторных вирусных инфекций, которая характеризуется не только тяжелым течением, но и многочисленными осложнениями.

– Какие основные возбудители в настоящее время наиболее часто являются причиной ОРВИ и гриппа у пациентов?

– И.Ю. В прошлом году в осенний период, сезон 2014 г. взрослые пациенты в основном болели инфекциями, вызванными риновирусом и парагриппами; дети – РС-вирусными инфекциями. Эпидемия гриппа в последние годы, как правило, начинается после нового года, в конце января – начале февраля.

– Какие задачи, на Ваш взгляд, должен решить врач при подборе противовирусной терапии?

– М.Г. Прежде всего, следует оценить контингент больных, которые будут принимать противовирусные препараты. Очень важно понимать, дети это или взрослые, поскольку подходы к противовирусной терапии четко градируются по возрастным категориям.

Также важно учитывать, какие возбудители вызвали эпидемический подъем в данное время. Достаточно важным аспектом для противовирусной терапии является своевременность назначения. Следует помнить, что любой противовирусный препарат имеет побочные эффекты, поэтому при назначении очень важно учитывать соотношение вреда и пользы от его применения или неприменения.

– Какие методы профилактики респираторных инфекций Вы рекомендуете?

– И.Ю. В первую очередь, это специфическая профилактика – вакцинопрофилактика, но, к сожалению, она разработана только для гриппа. Для остальных рес-

пираторных вирусных инфекций она не проводится, т. к. для них вакцин как таковых просто не существует. Соответственно, врач должен рекомендовать всем людям пройти вакцинацию, чтобы защитить себя от гриппа как от наиболее тяжелой респираторной вирусной инфекции. Проводить ее следует в осеннее время до начала эпидемического подъема заболеваемости.

– В каких случаях практикующему врачу следует отдать предпочтение вакцинации, а в каких – противовирусной терапии?

– И.Ю. Вакцинация проводится у детей, работников коммунальных служб и т. д., т. е. тем коллективам, которые наиболее подвержены риску заболеть гриппом. Кроме этого, любой желающий может прийти в поликлинику и привиться от гриппа. Если имеются противопоказания к вакцинации, то после консультации с иммунологом может быть рекомендована неспецифическая профилактика.

– Есть мнение, что отсутствие положительного эффекта при применении некоторых противовирусных препаратов при гриппе возможно и по причине того, что появляются резистентные к препаратам вирусы и конкретный штамм гриппа может быть уже устойчив к конкретному препарату. Что Вы думаете по этому поводу?

– И.Ю. Действительно, такая проблема существует. Например, циркулирующие в настоящее время вирусы гриппа типа А устойчивы к римантадину. Именно поэтому ежегодно до начала эпидемического сезона ожидаемые «дикие» штаммы вирусов проходят тестирование на резистентность к химиопрепаратам, которые применяются для лечения этих заболеваний. На основе полученных данных Минздрав рекомендует, какие препараты следует назначать пациентам, для того чтобы уйти от проблемы резистентности. Кроме того, для того чтобы избежать возникновения устойчивости к противовирусным препаратам, желательно их использовать в качестве основного средства для лечения, а не для профилактики гриппа, подменяя ими вакцинацию. Абсолютно обоснована экстренная профилактика данными лекарственными средствами в очагах заболевания. Например, при случаях заболеваний ОРВИ в семье, в организованных коллективах – домах-интернатах, воинских частях и т. п.

– Насколько важно для противовирусного препарата наличие дополнительных свойств?

– **М.Г.** Достаточно большое количество острых респираторных вирусных инфекций не управляется специфической вакцинопрофилактикой. Поэтому для специфической профилактики мы используем в своей практике 4 основные группы препаратов. К ним относятся противовирусные препараты, интерфероны, индукторы интерферонов и иммуностимулирующие препараты.

Что касается противовирусных препаратов, ВОЗ в своих рекомендациях советует не применять данную группу с целью профилактики, за исключением ситуации, когда человек находился непосредственно в очаге вирусной инфекции, поскольку нецелесообразное, неконтролируемое применение противовирусных препаратов приводит, как уже было сказано, к формированию устойчивых штаммов и снижению чувствительности возбудителя к препарату. Когда мы имеем дело с препаратами, которые наряду с противовирусным эффектом имеют интерферон-продуцирующий, возникает более эффективное воздействие, т. к. стимулируется и специфическое звено иммунной защиты.

– **И.Ю.** При легком течении острых респираторных вирусных инфекций возможно применение лекарственных средств, обладающих комбинированным действием, как этиотропным, так и симптоматическим. Конечно, хорошо, когда препарат кроме противовирусного действия обладает дополнительными свойствами, например анальгезирующими, противовоспалительными и т.д.

Однако течение заболевания средней и тяжелой степени все-таки требует комплексной терапии более серьезными лекарственными средствами. Лечащий врач должен избегать полипрагмазии, что часто бывает при назначении препаратов интерферона.

При лечении гриппа нельзя отдавать предпочтение только симптоматическим средствам и пренебрегать противовирусными и патогенетическими препаратами.

– Имеют ли врачи в своем портфеле противовирусный препарат, который бы наряду с противовирусной активностью обладал дополнительными свойствами для лечения симптомов гриппа? Приведите примеры.

– **М.Г.** Симптоматическая терапия – не основной метод лечения острой респираторной вирусной инфекции. Методические рекомендации, выпущенные Министерством здравоохранения, советуют начинать с этиотропной терапии. Если такой возможности нет, следует пользоваться симптоматической терапией, но нужно следить за клинической картиной, чтобы правильно и своевременно оценить тяжесть течения острой респираторной вирусной инфекции. При всей своей «несерьезности», к сожалению, вирус гриппа и иные возбудители острых респираторных вирусных инфекций могут приводить к тяжелым осложнениям со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной систем. Ежегодно во время эпидемии гриппа бывают летальные исходы, в т. ч. среди лиц молодого возраста.

В настоящее время на фармацевтическом рынке России представлено достаточно большое количество препаратов, так называемых комбинированных, которые включают в себя симптоматическую составляющую и иммуностимулирующий эффект.

Кроме того, применяемые этиотропные препараты, являющиеся ингибитором ядерно-цитоплазматического транспорта белка NP, обладают выраженным противовоспалительным действием, описано комбинированное действие ингибитора гемагглютинаина производного изоникотиновой кислоты энисамиума йодида.

Что касается профилактики, то ее необходимо проводить заблаговременно, а лечение основывается на той клинической картине, которая развилась у данного пациента в случае неэффективного применения профилактических препаратов.

– По каким противовирусным препаратам у Вас есть собственные исследовательские наблюдения за последние годы?

– **М.Г.** Ежегодно на протяжении 45 лет у нас проводятся исследования по изучению безопасности и эффективности препаратов из группы противовирусных средств, из группы интерферонов – это активно применяемая в популяции группа с достаточно хорошим клиническим эффектом. Хорошо себя зарекомендовала группа индукторов интерферонов, однако при их назначении необходимо внимательно оценивать состояние здоровья пациента, поскольку вирус и сам является прекрасным индуктором. Поэтому каждый препарат должен находиться в умелых руках. Активно наш Институт изучал и применял в различных возрастных группах препараты иммуностимулирующего характера. Исследовались препараты с различным механизмом действия на вирусы гриппа: блокаторы ионного канала белка M₂, ингибиторы ядерно-цитоплазматического транспорта белка NP (РНП), ингибиторы слияния, ингибиторы активации G-белков и сигнальной системы ONOO, ингибиторы гемагглютинаина и другие.

Все исследования, которые проводятся в нашем Институте, одобрены Министерством здравоохранения Российской Федерации, Этическим комитетом, соответственно все они имеют международный стандарт клинических исследований.

– **И.Ю.** Все эти данные представлены на нашем сайте www/influenza.spb.ru, кроме того, у нас есть лаборатория, которая занимается исследованием потенциальных, перспективных в применении, препаратов. В частности, в настоящее время проходит исследование по препарату для борьбы с вирусом Эбола.

– Какие выводы исследования, какие характеристики препарата важны для Вас как для специалиста?

– **И.Ю.** В первую очередь, препарат должен быть безопасным, он должен содержать малое количество активного вещества и быть эффективным.

Для пациента должна быть понятна схема приема: чем меньше и реже человек принимает препараты, тем это лучше, понятней и легче для него. Схемы, где тре-

буются большие дозы, частый прием препарата, неудобны как для пациента, так и для врача, т. к. врач понимает, что пациент может пропустить прием препарата, и из-за этого течение заболевания может быть осложнено. Также важна возможность применения лекарственного средства как с лечебной целью, так и для неспецифической профилактики.

– Какие рекомендации НИИ гриппа дает врачам первичного звена?

– М.Г. В первую очередь для специалистов амбулаторно-поликлинической сети каждую осень Институт активно проводит обучающие семинары. Каждый семинар начинается с того, что мы рекомендуем прежде всего заняться специфической профилактикой и самой банальной санитарно-просветительской работой, которая отражена во всех приказах Министерства здравоохранения. Главное – начать с разъяснения населению, что необходимо позаботиться об исключении возможного инфицирования заблаговременно. Доктора поликлиник владеют самой свежей

информацией о препаратах. Также Роспотребнадзор проводит разъяснительную работу по новым вакцинальным препаратам. В организованных коллективах проводят также неспецифическую профилактику (ДДУ, школы и т. д.), ведь известно, что правильно проведенная неспецифическая профилактика позволяет снизить заболеваемость в сезон в 2–3 раза. Главный принцип в случае выявления заболевшего, которым давно и традиционно пользуются доктора поликлиники, – ранняя и своевременная его изоляция при возникновении заболевания и возможно более раннее начало качественного лечения.

– Могли бы Вы назвать лекарственные препараты, например, из числа тех, которые были исследованы на базе Вашего института, для лечения острых респираторных вирусных инфекций?

– М.Г. Наш Институт принимал активное участие в разработке схем по применению римантадина, для лечения вирусных инфекций у взрослых с учетом сезона, возбудителя, чувствительности была проведена большая ра-

Препараты для лечения и профилактики ОРВИ и гриппа, применяемые в России

Группа лекарственных препаратов	Препараты	Терапевтическая эффективность
Основные этиотропные препараты	Ремантадин, Альгирем/ОрвиРем	Для чувствительных штаммов – высокая
	Тамифлю, Реленза	Высокая на ранних стадиях заболевания
	Перамивир (в/в)	Высокая, в т. ч. для лечения тяжелого гриппа
	Контрикал Амбен Е-аминокапроновая кислота	От высокой до умеренной
	Арбидол	Средняя до умеренной
	Аэрус (апротинин)	Высокая
	Ингавирин	Относительно высокая + противовоспалительная активность
Препараты интерферона (назначение требует консультации иммунолога)	Человеческий лейкоцитарный ИФН Гриппферон	Невысокая
	Интерферон-гамма (Ингарон) Интерферон-альфа (Альфарона*, Гриппферон) Комбинация интерферонов альфа и гамма: Ингарон + Альфарона	Высокая профилактическая и лечебная на ранних стадиях заболевания
Индукторы интерферона (назначение требует консультации иммунолога)	Циклоферон, Тилорон	Высокая эффективность
Препараты комплексного действия (этиотропные + симптоматические)	Амизон	Эффективность при легкой и средней тяжести заболевания
Симптоматические и патогенетические препараты	Жаропонижающие: Парацетамол (ацетаминофен), Ибупрофен, Целекоксиб	Только симптоматическая
	Дезинтоксикационные: Рутин, Дигидрокверцетин, Араглин, Аскорутин, Витамин Е	Эффективны как сопровождение антивирусной терапии
	Антигистаминные: Фенирамин, Тавегил, Димедрол, Кларитин	Только симптоматическая
	Отхаркивающие: Флуимуцил, Гвайфенезин, Ацетилцистеин, Бромгексин, Амброксол	Только симптоматическая
	Противокашлевые: Декстрометорфан, Солодка	Только симптоматическая
	Витамины и их аналоги: Витамины С, В, Е, А Флавоноиды – Рутин, Аскорутин, Кверцетин, Дигидрокверцетин	При комплексной терапии – выраженный антиоксидантный эффект, ингибирование провоспалительных факторов
	Комбинированные препараты: Колдрекс, ТераФлю, Фервекс, Колдакт и др.	Только симптоматическая. Противопоказаны при тяжелых формах гриппа
Общеукрепляющие средства	Элеутерококк, Эхинацея, Солодка	Применение только профилактическое, но не в очаге инфекции

Противовирусная активность Амизона: многообещающие результаты международных исследований

Вирусы гриппа – важные инфекционные агенты, являющиеся причиной острого респираторного заболевания, поражающего миллионы людей во всем мире. Грипп характеризуется не только большим количеством вызванных им осложнений, но и значительными экономическими убытками, которые он наносит. Кроме того, высокая переносимость этих вирусов приводит к появлению все более опасных для жизни человека разновидностей. Гриппозная инфекция поддается достаточно эффективному контролю путем вакцинации и применения противовирусных препаратов. На данный момент для лечения гриппа утвержден только один класс вирусоспецифических препаратов – ингибиторы нейраминидазы. Вот почему существует необходимость разработки противовирусных лекарственных средств с новым механизмом действия. Одним из оригинальных противовирусных препаратов, хорошо зарекомендовавших себя в лечении гриппа и ОРВИ, является Амизон® (энисамиума йодид), который в настоящее время широко применяется в клинической практике стран СНГ.

На Третьем противовирусном конгрессе, который состоялся 12–14 октября 2014 г. в Амстердаме (Нидерланды), были впервые представлены новые многообещающие результаты международных исследований Амизона®. Новые данные, полученные в ходе исследований эффективности и профиля безопасности Амизона®, прокомментировали авторитетные ученые, принимавшие участие в данном мероприятии.



Елена Говоркова – директор лаборатории в отделе инфекционных заболеваний Детского исследовательского госпиталя им. Св. Иуды (Мемфис, штат Теннесси, США) и специалист Американского национального центра по изучению и контролю гриппа.

Ее научные интересы направлены на исследование эффективности препаратов против вирусов гриппа (включая высокопатогенные штаммы), а также на изучение молекулярно-биологических и генетических свойств резистентных вирусов. Е. Говоркова – автор свыше 110 оригинальных научных публикаций в ведущих международных журналах и обладательница нескольких американских и русских патентов. Является членом ряда научных обществ, а также редакционных советов журналов «Antiviral Research», «Antimicrobial Agents and Chemotherapy», «Vaccine», «Journal of Infectious Diseases».

– Проблема лечения и профилактики гриппа и ОРВИ никогда не теряет своей актуальности, а после вспышек так называемого птичьего гриппа, пандемии свиного гриппа в 2009 г. стала еще более насущной. Это обуслов-

лено как необходимостью поиска эффективной терапии при тяжелых случаях заболевания, так и возможностью возникновения резистентности вирусов к существующим лекарственным средствам. Например, эпидемические штаммы вируса гриппа А подтипов H1N1 и H3N2 стали нечувствительными к препарату римантадин.

Разработка противовирусных препаратов ведется по нескольким перспективным направлениям. Это и поиск препаратов с прямым действием на белки вируса гриппа (ингибиторы нейраминидазы, гемагглютинина, полимеразного комплекса). Это и препараты, защищающие клетки человека от вируса гриппа путем удаления рецепторов, к которым прикрепляется вирус. И, наконец, это лекарственные средства, способные активировать неспецифические механизмы противовирусной защиты (например, различные иммуномодуляторы).

При этом желательно, чтобы препараты имели дополнительные свойства, которые могут повлиять на процесс патогенеза вирусной инфекции. В частности, важна их противовоспалительная активность, поскольку воспаление играет значительную роль в развитии инфекционного процесса при гриппе и ОРВИ. Избыточные воспалительные реакции могут стать пусковым механизмом для развития осложнений и тяжелых форм этих заболеваний.

Безусловно, вакцинация доказала свою противоэпидемическую эффективность. Но и гриппозные вакцины имеют ряд недостатков: возможное несоответствие штаммового состава вакцины и актуальной разновидности вируса, а также значительный период, необходимый для разработки клинически доступной вакцины против нового вирусного штамма. Поэтому наряду с вакцинацией необходимо иметь возможность применения эффективных противовирусных средств для немедленного лечения инфекции.

На данный момент только один класс вирусоспецифических препаратов (а именно: ингибиторы нейраминидазы осельтамивир и занамивир) рекомендован для профилактики и лечения гриппа у взрослых и детей. Появление вирусов гриппа, резистентных к ингибиторам нейраминидазы, стало значительной проблемой системы здравоохранения. Высокая распространенность вирусов H1N1 с мутацией H275Y, которая обуславливает резистентность к ингибиторам нейраминидазы, была зафиксирована во всем мире во время сезонных эпидемий гриппа в 2007–2009 гг.

Другим моментом, ограничивающим применение ингибиторов нейраминидазы, является широкая циркуляция вирусной микст-инфекции, поскольку в этом случае необходимы препараты, которые эффективно действуют не только на вирусы гриппа, но и на другие вирусы, поражающие респираторный тракт. Кроме того, понятно, что следует разрабатывать и внедрять лекарственные средства с разными механизмами противогриппозного действия, а не только ингибиторы нейраминидазной активности. Тогда появится возможность применения комбиниро-

ванной терапии и, потенциально, значительного снижения частоты осложнений при гриппозной инфекции.

Разработка и изучение нового лекарственного средства – сложный и многоступенчатый процесс. Потому, отвечая на данный вопрос, необходимо разделить доклиническую и клиническую стадии исследования. Доклиническая стадия проводится с использованием культуры клеток и на лабораторных животных. При проведении этих исследований следует оценить не только эффективность и профиль безопасности препарата, но и понять возможный механизм его действия. В культуре клеток определяют подавление специфической вирусной активности и снижение вирусных титров с установлением дозозависимого эффекта. В экспериментах на животных оценивают степень оказанной препаратом защиты от гриппозной инфекции.

На клинической стадии исследований наиболее важными остаются критерии оценки состояния пациента: выраженность основных клинических симптомов, продолжительность заболевания, наличие осложнений. Вместе с тем необходимо использовать и вирусологические критерии, которые позволяют оценивать уровень снижения репликации вируса в верхних дыхательных путях человека.

Ряд высокотехнологичных современных подходов применяется для установления механизма действия исследуемых препаратов. К ним относятся разные молекулярно-генетические методы, скрининг рецепторов, определение уровня цитокинов и хемокинов, а также анализ клеточных факторов.

Одним из многообещающих противовирусных препаратов для лечения гриппа и ОРВИ является Амизон[®], который представляет собой оригинальное химическое соединение, относящееся к производным изоникотиновой кислоты. На Третьем противовирусном конгрессе, который состоялся 12–14 октября 2014 г. в Амстердаме (Нидерланды), Д. Больцем были представлены убедительные результаты противовирусной эффективности Амизона[®] в отношении вирусов гриппа и некоторых других РНК-содержащих респираторных вирусов. По результатам проведенных клинических исследований в НИИ гриппа в Санкт-Петербурге (РФ), препарат обнаруживает выраженный клинический эффект при гриппе и ОРВИ.

Таким образом, Амизон[®] – это оригинальный препарат, и до сих пор ни на рынке США, ни на рынках других экономически развитых стран химико-фармацевтических аналогов данного препарата нет.



Дэйвид Больц – научный сотрудник отдела микробиологии и молекулярной биологии НИИ Иллинойского технологического института (Чикаго, штат Иллинойс, США). Вот уже более 10 лет занимается вопросами патогенеза вирусных заболеваний, доклиническими исследованиями антивирусной активности вакцин и химиотерапевтических препаратов. Является членом Американского общества вирусологов (American Society for Virology).

– Мы исследовали противовирусную активность Амизона[®], точнее его активного вещества энисамиума

йодида, против гриппа и респираторно-синцитиального вируса *in vitro*. Используя дифференцированные нормальные бронхоэпителиальные клетки человека (normal human bronchial epithelial cells – NHBE), мы продемонстрировали, что энисамиум (Амизон[®]) эффективно угнетает (более чем 100-кратно) репликацию разных подтипов вирусов гриппа типа А (H1N1, H1N1pdm09 и H3N2), а также гриппа типа В. Кроме того, энисамиум (Амизон[®]) угнетает репликацию резистентного к осельтамивиру вируса гриппа А (H1N1) с мутацией H275Y. В дополнительных экспериментах, в которых энисамиум (Амизон[®]) добавляли к клеткам NHBE через разные промежутки времени, влияя на разные стадии цикла репликации вируса гриппа, отмечено значительное снижение вирусных титров ($p < 0,05$) в течение 8 ч после инфицирования клеток. При добавлении энисамиума (Амизон[®]) в течение первых 4 ч после инфицирования зафиксировано снижение титра вируса более чем в 100 раз, что свидетельствует о его влиянии на начальной стадии репликации вируса гриппа.

Также установлено, что энисамиум (Амизон[®]) эффективно угнетает репликацию респираторно-синцитиального вируса в клетках NHBE (более чем 100-кратно), что коррелирует со значительным снижением внутриклеточного уровня вирусной РНК.

Таким образом, энисамиум (Амизон[®]) проявляет противовирусную активность в отношении вирусов гриппа А и В *in vitro*, а также против респираторно-синцитиального вируса. На данный момент получены предварительные результаты, свидетельствующие о высокой противовирусной эффективности препарата также в отношении адено- и коронавирусов. Можно сделать вывод о том, что энисамиум (Амизон[®]) – противовирусное средство широкого спектра действия, что может оказаться особо ценным в лечении гриппа и ОРВИ.

Послесловие

На Третьем противовирусном конгрессе (12–14 октября 2014 г., Амстердам, Нидерланды) американскими учеными были впервые представлены доказательства того, что Амизон[®] проявляет противовирусную активность не только в отношении вирусов гриппа А и В, но также и респираторно-синцитиального вируса, который обуславливает тяжелые острые респираторные заболевания у детей. В рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях, проведенных в НИИ гриппа в Санкт-Петербурге, было убедительно продемонстрировано, что Амизон[®] имеет выраженную клиническую и противовирусную эффективность в отношении вирусов гриппа А (H1N1, H3N2) и В, парагриппа, аденовируса, респираторно-синцитиального вируса и отличается благоприятным профилем безопасности.

Вышеприведенные факты позволяют утверждать, что Амизон[®] является эффективным противовирусным лекарственным средством с благоприятным профилем безопасности, показанным для применения при гриппе и ОРВИ.

Противовирусная активность энисамиума (Амизона®) в отношении вирусов гриппа в дифференцированных нормальных клетках эпителия бронхов человека*

Д. Больц¹, С. Пен¹, М. Муззио¹, П. Даш², П. Томас², Р. Мехта¹, В. Маргитич³

¹ НИИ Иллинойского технологического института, Чикаго, Иллинойс, США

² Детский исследовательский госпиталь имени святого Иуды, Мемфис, Теннесси, США

³ ПАО «Фармак», Киев, Украина

Экскурс в проблему

Грипп – это острое респираторное заболевание, вызываемое вирусами гриппа А и В, которые приводят к развитию ежегодных эпидемий с высоким уровнем заболеваемости и смертности, а иногда и пандемий. Хотя вакцины для профилактики гриппа доказали свою эффективность в уменьшении выраженности симптомов заболевания во время эпидемий гриппа, однако в связи с возможным антигенным несоответствием вакцины и относительно продолжительным процессом разработки клинически доступной вакцины против нового штамма вируса создание эффективных противовирусных препаратов для угнетения инфекционного процесса при гриппе является актуальной задачей. На данный момент только один класс противовирусных препаратов (ингибиторы нейраминидазы, такие как осельтамивир и занамивир) рекомендован для использования с целью профилактики и лечения гриппа у взрослых и детей во всем мире.

Сегодня значительные усилия сосредоточены на разработке новых способов лечения и выборе мишеней для действия лекарственных средств, которые дали бы возможность устранить патогенные свойства вируса гриппа. В этом контексте привлекают внимание некоторые препараты, которые на данный момент находятся на рынке стран СНГ и обнаруживают противовирусную активность в отношении вирусов гриппа А и В. Одним из таких препаратов является **энисамиум йодид** (рис. 1), который зарегистрирован и маркируется под торговым названием



Рис. 1. Химическая структура энисамиума йодида

Амизон® в России, Украине, Белоруссии, Казахстане и Узбекистане как противовирусное средство против гриппа.

Клинические исследования, проведенные в России, продемонстрировали высокую эффективность препарата против вирусов гриппа А и В, что позволило говорить о энисамиуме как о перспективном сред-

стве, предназначенном для лечения гриппа. Однако имеющихся экспериментальных данных об эффективности этой производной изоникотиновой кислоты как противовирусного агента, действенного в отношении гриппа, недостаточно. Поэтому целью данного исследования было оценить ожидаемую противовирусную активность энисамиума в отношении вирусов гриппа *in vitro*. Пилотные исследования на MDCK- и A549-клетках продемонстрировали низкую проницаемость энисамиума – на уровне 0,08 и 0,87% соответственно, а также отсутствие противовирусного эффекта. Поглощение энисамиума дифференцированными нормальными бронхоэпителиальными клетками человека (normal human bronchial epithelial – NHBE) было лучшим в сравнении с клетками A549 и MDCK и варьировало в пределах 1,7–2,1%. Поэтому именно культуры клеток NHBE были избраны для оценки эффективности и наличия противовирусного эффекта энисамиума в отношении вирусов гриппа.

Материалы и методы

Культура клеток: в исследовании были использованы дифференцированные клетки NHBE EpiAirway System компании «MatTek» (Ашланд, Массачусетс, США). Клетки от одного донора были использованы для анализа однородности. Апикальную поверхность клеток подвергали влиянию влажного 95% воздуха / 5% CO₂, а также меняли среду и отмывали муцин каждые 24–48 ч.

Исследуемые материалы: исследованный продукт – энисамиум (Амизон®) был предоставлен ПАО «Фармак». Препарат для положительного контроля – осельтамивира карбоксилат, полученный от Toronto Research Chemicals, TRC (Торонто, Канада).

Вирусный агент: в NHBE-клетки были инокулированы вирусы гриппа А через апикальную поверхность. После инкубации в течение 1 ч вирусный инокулят удаляли из клеток, апикальную поверхность клеток промывали натрий-фосфатным буферным раствором (Phosphate Buffered Saline – PBS).

Введение исследуемого материала: для проведения положительного контроля (использование осельтамивира карбоксилата) культура клеток NHBE инкубирована

* Перевод постера, представленного на Третьем противовирусном конгрессе, который состоялся 12–14 октября 2014 г. в Амстердаме (Нидерланды).

лась с базальной стороны с осельтамивиром в течение 60 мин до заражения вирусом. Энисамиум или контроль добавлялся к базальному компартменту культуры клеток до или после инокуляции и инкубировался в течение определенного условиями эксперимента периода.

Результаты

Дифференцированные NHBE-клетки были инфицированы вирусом гриппа A/Brisbane/59/2007 (H1N1) с показателями множественности инфекции (multiplicity of infection MOI), равными 0,01 PFU/клетку (A) (PFU – plaque-forming unit, бляшкообразующая единица – отдельная инфекционная вирусная доля в суспензии вирусов, которую обнаруживают по образованию бляшки), 0,001 PFU/клетку (B) и 0,0001 PFU/клетку (C). Энисамиум (1000; 500; 100; 50 и 10 μM) до-

бавляли к базальному компартменту через 1 ч после инокуляции вируса (табл. 1, 2). Смывы с апикальной поверхности клеток собирали через 24 ч (черные кружки) и 48 ч (черные квадраты) после заражения и титровали с помощью TCID₅₀-анализа (рис. 2). Межевое значение, которое определяли в ходе анализа, составило 0,75 log₁₀TCID₅₀/мл.

Неинфицированные NHBE-клетки обрабатывали 1000 μM энисамиума, затем клетки отбирали через 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8 и 24 ч после контакта с исследуемым веществом. Представлены концентрации энисамиума в клетках (рис. 3).

Дифференцированные NHBE-клетки были инфицированы вирусом гриппа A/Brisbane/59/2007 (H1N1) в количестве MOI=1,0 PFU/клетку и экспонировались с энисамиумом 2000 μM . Энисамиум добавляли в базальный

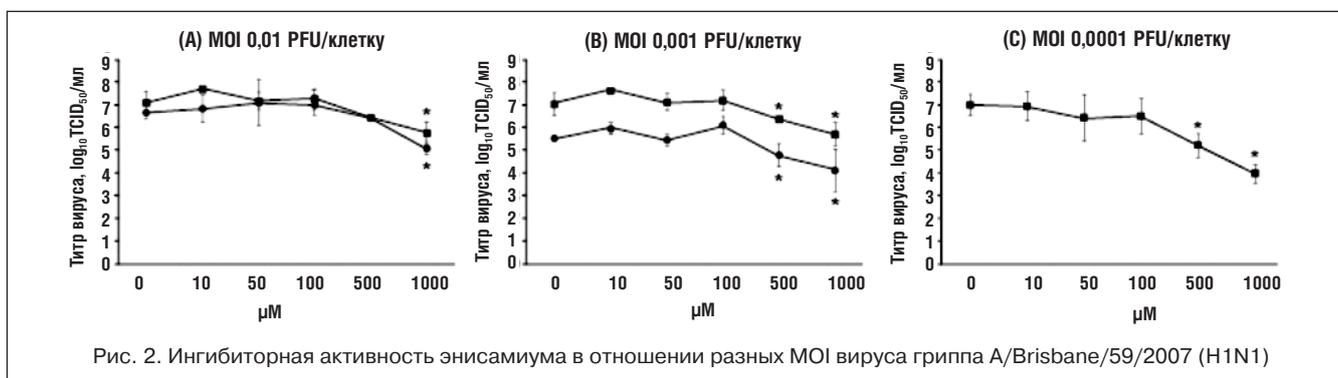


Рис. 2. Ингибиторная активность энисамиума в отношении разных MOI вируса гриппа A/Brisbane/59/2007 (H1N1)

Таблица 1. Противовирусная активность энисамиума в отношении вирусов гриппа А и В в культуре дифференцированных NHBE-клеток

Доза препарата (μM) ^a	Титры вируса гриппа, log ₁₀ TCID ₅₀ /мл±SD				
	A/GA/20/06(H1N1) H275Y	A/Brisbane/59/07(H1N1)	A/TN/1-560/09(H1N1)	A/Perth/16/09(H3N2)	B/Texas/06/11
0	6,9±0,4	5,58±0,1	7,58±0,7	6,7±0,5	6,8±0,4
Осельтамивир ^b					
Энисамиум	6,0±0,4 (-0,9)	3,08±0,6 (-2,5) ^c	3,75±0,4 (-3,8)	3,0±0,4 (-3,2)	4,9±0,3 (-1,8)
40	6,5±0,0 (-0,4)	5,67±0,1 (ND)	6,50±0,3 (-1,1)	6,2±0,9 (-0,5)	6,2±0,6 (-0,6)
200	6,2±0,6 (-0,8)	5,50±0,3 (-0,1)	6,75±0,0 (0,8)	6,3±0,1 (-0,3)	5,8±0,5 (-1,0)
600	5,1±0,3 (-1,8)	4,33±1,0 (-1,25)	5,67±0,1 (-1,9)	4,8±0,4 (-1,8)	4,8±0,4 (-1,9)
1000	4,8±0,5 (-2,1)	3,25±0,5 (-2,3) ^c	4,83±0,1 (-2,8)	4,1±0,7 (-2,6)	4,6±0,1 (-2,2)

Примечания. ^a NHBE-клетки инокулированы вирусами гриппа в таком количестве, что MOI составлял 0,01 PFU/клетку. После адсорбции в течение 1 ч энисамиум добавлялся к базальному компартменту в указанной дозе и инкубировался в течение 24 ч при 37°C в среде с содержанием CO₂ на уровне 5%. Вирусы, высвободившиеся с апикальной стороны NHBE-клеток, собирали через 24 ч после инокуляции.

^b Концентрация осельтамивира карбоксилата составляла 1 μM .

^c Титры вирусов определялись в MDCK-клетках при помощи TCID₅₀ анализа и выражались в log₁₀TCID₅₀/мл. Разность средних титров вируса (выраженных как log₁₀TCID₅₀/мл) между инфицированными вирусом необработанными препаратами и обработанными энисамиумом NHBE-клетками указана в круглых скобках

Таблица 2. Проницаемость энисамиума в дифференцированные клетки NHBE

Доза препарата, μM ^a	n ^b	Концентрация в NHBE клетках, среднее значение ±SD, нг ^c	Проницаемость, %
10	3	36,8±3,8	1,4
50	3	213±34	1,6
100	3	410±77	1,6
500	3	1727±108	1,3
1000	3	3009±132	1,1

Примечания. ^a Энисамиум в указанных дозах инкубировали с дифференцированными NHBE-клетками при 37°C в атмосфере с содержанием CO₂ на уровне 5% в течение 24 ч в среде для роста бронхиальных эпителиальных клеток, не содержащей сыворотку (serum-free Bronchial Epithelial Cell Growth Medium).

^b Количество повторений эксперимента.

^c Клеточные экстракты собирали и определяли концентрацию энисамиума при помощи LC-MS-MS. Концентрация выражалась в нг на 10⁶ клеток

компаратмент через -1, 0, 2, 4, 6, 8 и 10 ч после инокуляции вируса и оставляли в течение 24 ч. Время инокуляции вируса указывается как 0 ч. Супернатанты собирали через 24 ч после заражения с верхнего отсека и титровали при помощи TCID₅₀-анализа (А). Экспрессия матричного гена (Matrix gene – M gene) связана с контролем уровня вируса, экспрессия гена была нормирована по уровню мРНК β-актина в соответствующем образце (В) (рис. 4).

Дифференцированные NHBE-клетки были предварительно обработаны энисамиумом 1000, 500, 100 μМ за 24 ч до инокуляции. Через 24 ч к NHBE-клеткам был инокулирован вирус гриппа A/Brisbane/59/2007 (H1N1) в количестве MOI=0,001 PFU/клетку; энисамиум находился в культуральной среде с базальной стороны в течение всего эксперимента. Осельтамивира карбоксилат (1 μМ) был добавлен к базальному компартменту за 1 ч до инокуляции вируса, он находился там в течение всего эксперимента. Время инокуляции вируса указывается как 0 ч. Супернатанты собирали через 24 ч (черные столбики) и 48 ч (белые столбики) после инфицирования (рис. 5).

Заклучение

- Энисамиум дозозависимо снижает репликацию всех исследуемых вирусов гриппа, в т. ч. сезонного H1N1, который имел мутацию H275Y NA, и таким образом обнаруживает эффективность против осельтамивир-резистентного вируса.

- Противовирусная эффективность энисамиума является дозозависимой, а эффект лучше выражен при более низких инфекционных дозах.

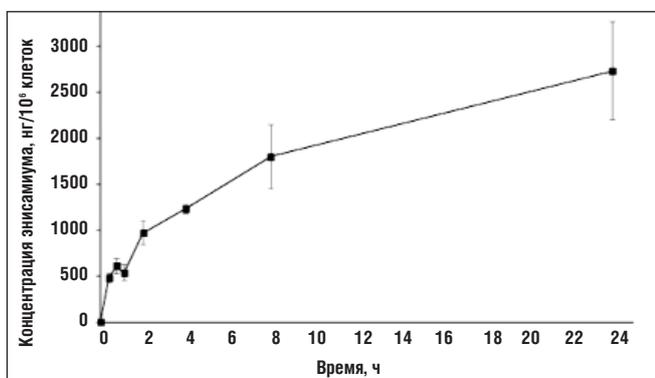


Рис. 3. Кинетика внутриклеточного поглощения энисамиума

- Максимальная эффективность энисамиума обнаружена при его добавлении в течение 8 ч после заражения.

- Внутриклеточная концентрация энисамиума, достигаемая при его добавлении в количестве 1000 μМ во время инфицирования, коррелирует с противовирусной эффективностью энисамиума.

Выявлена противовирусная активность противогриппозного соединения – энисамиума, которая подтверждает данные о его клинической эффективности. Хотя молекулярный механизм действия энисамиума до сих пор до конца не идентифицирован, данные, представленные выше, указывают на то, что препарат влияет на вирусную репликацию вирусов гриппа. В случае, когда энисамиум добавляли перед или вскоре после инфицирования, снижение экспрессии матричного гена и вирусных титров указывает на то, что он ингибирует синтез вирусной РНК. Интересно, что вирусные титры продолжали повышаться в присутствии энисамиума. Поэтому можно сделать вывод, что препарат угнетает репликацию вируса гриппа, но не блокирует ее полностью. Необходимы дальнейшие исследования для обеспечения лучшего понимания механизма действия энисамиума.

Благодарность. Данная работа финансировалась ПАО «Фармак». Мы выражаем глубокую благодарность доктору Дж. Морри (John Morrey), Д. Сми (Donald Smee) и Е. Говорковой (Elena A. Govorkova) за ценные советы и полезные обсуждения в ходе этих исследований.

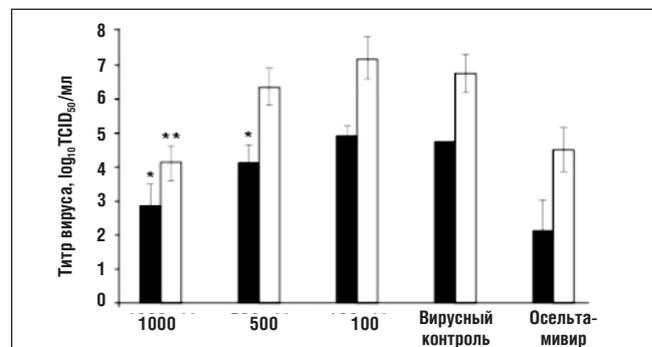


Рис. 5. Эффект предварительной инкубации NHBE-клеток с энисамиумом перед инокуляцией вируса

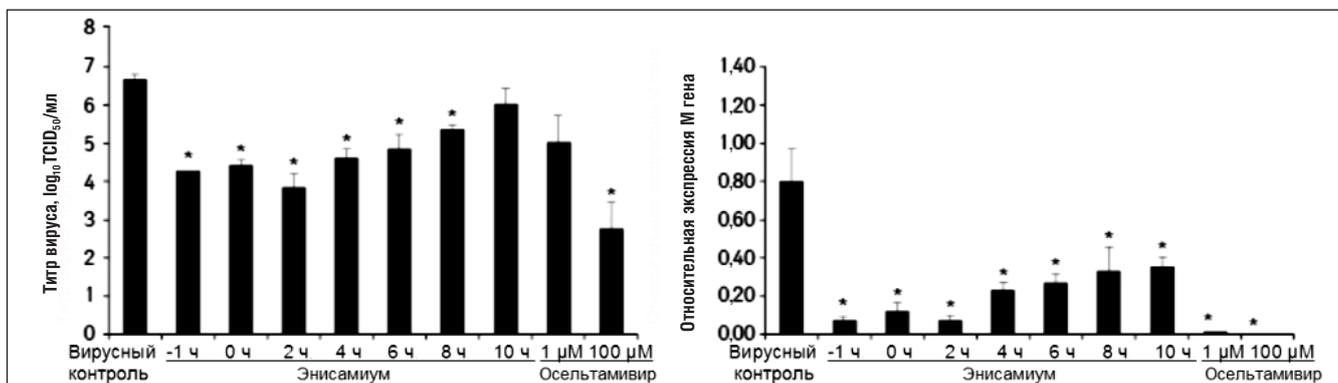


Рис. 4. Эффективность ингибирования репликации вируса гриппа в NHBE-клетках энисамиумом в зависимости от времени его добавления

Многоцелевая терапия функциональных расстройств ЖКТ – инновационный подход

к.м.н. Н.В. Топчий, к.м.н. А.С. Топорков

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России
Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) РФ

Высокая распространенность функциональных заболеваний органов пищеварения, прежде всего среди лиц молодого возраста, с учетом прямых и косвенных затрат на диагностические мероприятия позволяет рассматривать данную группу заболеваний как наиболее значимую социально-экономическую проблему. При этом в структуре самих функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) преобладают функциональная диспепсия и синдром раздраженного кишечника (СРК). Функциональная диспепсия (ФД) – персистирующие или повторные приступы болей в животе или дискомфорт в области верхних отделов живота, не проходящие после дефекации и не связанные с изменениями характера стула или его частоты (МКБ-10, XI, K30), в соответствии с Римскими критериями III.

ФД – симптомокомплекс, выделяемый у взрослых и детей старше 1 года и включающий в себя боли, дискомфорт или чувство переполнения в подложечной области, связанное или не связанное с приемом пищи или физическими упражнениями, раннее насыщение, вздутие живота, тошноту, срыгивание, непереносимость жирной пищи и др., суммарной продолжительностью не менее 3 мес. за последние 6 мес., при котором в процессе обследования не удается выявить какое-либо органическое заболевание [5, 6, 10, 15]. ФД широко распространена в популяции во всем мире: среди европейцев около 20% лиц страдают ФД, в США – 29%, а в Корее – 11% [3, 39, 54, 60]. Чаше встречается у женщин. Наблюдается тенденция к увеличению числа случаев ФД с возрастом: 7,7% – в возрасте 15–17 лет, 17,6% – 18–24 лет, 18,3% – 25–34 лет, 19,7% – 35–44 лет, 22,8% – 45–54 лет, 23,7% – 55–64 лет, 24,4% – 65 лет и старше ($p < 0,0005$) [3, 6, 9, 54]. У больных ФД в значительной степени снижается качество жизни, как в связи с болями в животе и другими симптомами заболевания, так и в связи с невозможностью употреблять определенные продукты и напитки, а также с вытекающими из данного состояния проблемами социального характера.

По результатам исследования M. Corsetti и соавт., частота признаков синдрома СРК у больных ФД составляет 46% [3, 25], а в ходе 12-летнего наблюдения S.L. Halder и соавт. было показано, что примерно в 40% случаев у больных с ФД или СРК происходит «переключение» симптомов с одного заболевания на другое [3, 34]. В ходе проведенного метаанализа было установлено, что частота случаев СРК среди больных ФД составляет 37% (в то время как в общей популяции – 7%) с высоким риском его развития (ОШ – 8, 95% доверительный интервал 5,4–11,16) [3, 29]. СРК является наиболее распространенным функциональным нарушением ЖКТ [2, 12, 16, 53], составляя

25–50% в структуре гастроэнтерологических заболеваний [12, 16, 28]. Согласно одному из последних метаанализов, СРК страдают 11,2% человек в мире [16, 48].

В России отсутствуют официальные эпидемиологические данные по распространенности СРК, но на основании некоторых региональных данных можно сделать заключение о распространенности в 15% [14, 16]. Это приблизительные цифры, т. к. ввиду специфичности жалоб многие больные не обращаются за медицинской помощью. Женщины в 1,5–3 раза чаще, чем мужчины, подвержены данной патологии, до 50% больных СРК моложе 35 лет [12, 16, 23, 38]. С целью стандартизации протоколов диагностики и лечения функциональных заболеваний ЖКТ международной группой экспертов в 1992 г. был опубликован согласительный консенсус «Римские критерии», переработанный в последний раз в 2005 г. в «Римские критерии III» [8, 27]. Согласно этому консенсусу, СРК определяется как функциональное расстройство кишечника, при котором боли и дискомфорт в животе ассоциированы с дефекацией, изменением частоты и консистенции стула или другими признаками нарушения опорожнения кишечника, при выявлении данных нарушений в течение не менее чем 3 дней в месяц на протяжении 3 мес. за прошедший год [8, 16, 27].

Выделяют 4 клинические формы СРК:

1. СРК с запорами (твердый или фрагментированный стул $\geq 25\%$, жидкий или водянистый стул $< 25\%$ всех актов дефекации).

2. СРК с диареей (жидкий или водянистый стул $\geq 25\%$, твердый или фрагментированный стул $< 25\%$ всех актов дефекации).

3. Смешанная форма СРК (твердый или фрагментированный стул $\geq 25\%$, жидкий или водянистый стул $\geq 25\%$ всех актов дефекации).

4. Неклассифицированная форма СРК.

Этиология СРК остается неизвестной. Следующие факторы могут играть роль в возникновении заболевания и его клинических проявлениях [16, 46, 68]:

- генетическая предрасположенность;
- перенесенные кишечные инфекции;
- нарушение микробиоты кишечника;
- нарушение проницаемости слизистой оболочки кишечника и локальных иммунологических процессов в ней;
- психосоциальные факторы (депрессивные и тревожные расстройства, стрессовые ситуации);
- диетические факторы (молочные продукты, продукты из пшеницы, картофель, лук, шоколад).

Эти факторы индуцируют два основных патогенетических момента СРК: формирование феномена висцеральной гиперчувствительности и нарушение моторной активности кишечника [13, 16, 22, 46]. Длительное время изучается фактор генетической предрасположенности к СРК, и к настоящему времени идентифицировано более 60 генов, предположительно ассоциированных с СРК [16, 59]. Ген интерлейкина-10 ассоциирован с предрасположенностью к СРК [16, 56]. В генезе СРК предполагается и значимость воспаления, т. к. интерлейкин-10 является противовоспалительным цитокином [16, 50]. Важное значение придается постинфекционному СРК (острый шигеллезный гастроэнтерит). Изменение висцеральной чувствительности вследствие перенесенного воспаления слизистой оболочки кишки часто предшествует началу симптомов у этих пациентов [16, 35, 46]. У больных СРК имеют место изменения кишечной флоры, приводящие к повышенной пролиферации микроорганизмов, обладающих газопродуцирующими свойствами [16, 24, 26]. Висцеральная гиперчувствительность в настоящее время рассматривается в качестве ведущего патофизиологического компонента СРК, приводящего к нарушению двигательной активности кишечника и развитию клинических проявлений [16, 46]. Причиной ее развития является повышение проницаемости слизистой оболочки кишечника и активация некоторых иммунокомпетентных клеток, вырабатывающих ряд цитокинов, оказывающих влияние на чувствительность нервных окончаний слизистой оболочки [16, 22, 33]. Феномен висцеральной гиперчувствительности выявляется у 50–60% больных СРК [16, 21].

По своей природе функциональные расстройства ЖКТ являются полиэтиологическими, полипатогенетическими и полисимптоматическими заболеваниями, требующими применения не одного, а нескольких лекарственных

средств [1, 7]. Такая вынужденная полипрагмазия невольно приводит к повышению риска побочных эффектов применяемых препаратов, увеличению стоимости лечения, к снижению комплаенса со стороны пациентов. В последние годы все чаще на амбулаторном приеме практикующий врач сталкивается с негативной реакцией пациента на рекомендации по применению нескольких лекарственных средств, со все большей приверженностью пациентов к лекарственным средствам растительного происхождения, равно как и к натуральному растительному сырью. Так, известно, что с помощью композиций растительных экстрактов можно достичь наиболее эффективного действия, чем при применении больших доз отдельного лекарственного вещества. В то же время благодаря малым дозам отдельных компонентов риск побочных эффектов может быть значительно снижен или полностью устранен. Современная концепция многоцелевой терапии при использовании фитопрепаратов базируется на преимущественном получении пациентом более мягкого воздействия на организм комплекса родственных соединений растений, чем синтетических средств, лучшей переносимости лечения, снижении риска аллергических реакций, отсутствии выраженных кумулятивных свойств [18].

Иберогастр (Германия) является растительным препаратом, который обладает выраженным противомикробным, противовоспалительным, тонизирующим и спазмолитическим действием на все органы ЖКТ, успешно используется в Германии в комплексном лечении заболеваний органов пищеварения около 50 лет. На 100 мл препарата приходится 20 мл лепестков ромашки, 15 мл горького ибериса, 10 мл тмина, 10 мл корней дягиля, 10 мл мелиссы, 10 мл плодов расторопши, 10 мл чистотела, 10 мл корня солодки, 5 мл листьев мяты перечной. Состав и

Таблица 1. Состав и фармакологические свойства компонентов препарата Иберогастр

Название растения (его используемая часть)	Основные химические компоненты	Фармакологические свойства
Иберийка горькая (все части)	Флавоноиды и гликозиды горчичного масла (глюкозинолат)	Прокинетические, повышают тонус гладкой мускулатуры ЖКТ
Дягиль (корень)	Эфирные масла, кумарин, дубильные вещества и флавоноиды	Спазмолитическое, успокаивающее, стимулирующее пищеварение действие
Ромашка (цветки)	Эфирные масла (азулен), ароматические карбоновые кислоты, кумарин и флавоноиды	Антибактериальное, противовоспалительное, противоаллергическое, спазмолитическое и ранозаживляющее действие, уменьшает процессы брожения в кишечнике, повышает секрецию пищеварительных желез
Тмин (плоды)	Эфирные масла, кумарин, флавоногликозиды и флавоноиды	Спазмолитическое, бактерицидное, снижает повышенное газообразование
Расторопша (плоды)	Флавонолигнаны (силамарин, силибин), неолигнан и флавоноиды	Цитопротективное действие для желудка [Khayyal M.T. et al., 2001] и печени, репарация клеток печени
Мелисса (листья)	Эфирные масла, дубильные вещества губоцветных, тритионовые кислоты, горечи и флавоноиды	Спазмолитическое, успокаивающее и ветрогонное
Мята перечная (листья)	Эфирные масла, дубильные вещества губоцветных	Спазмолитическое и ветрогонное действие [Heinle H. et al., 2006], стимуляция выработки желчи, противовоспалительное действие для желудка [Khayyal M.T. et al., 2001] и антимикробное
Чистотел (трава)	Алкалоиды и растительные кислоты	Спазмолитическое действие на желчные пути и ЖКТ, усиление моторной функции желудка
Солодка (корни)	Глициризиновая кислота, флавоноиды, фитостеролы и кумарин	Спазмолитическое, репаративное при эрозиях и язвах эзофагагастроудоденальной зоны

фармакологические свойства компонентов препарата Иберогаст представлены в таблице 1.

Известные на сегодняшний день фармакологические свойства Иберогаста являются результатом большого количества экспериментальных работ [18].

Специфическое прокинетическое действие Иберогаста на моторику желудка. Многие симптомы ФД обусловлены нарушением моторики желудка при приеме пищи, его замедленным опорожнением вследствие снижения релаксации дна и тела желудка, гипокинезии антрального его отдела, а также нарушения в работе водителей ритма пищеварительной трубки. Наиболее высокой активностью для коррекции нарушений моторики обладают прокинетики различных групп. Метаанализ результатов изучения эффективности данной группы препаратов при ФД установил NND равным 4 [4, 52]. Домперидон и метоклопрамид вызывают блокаду центральных и периферических дофаминовых рецепторов, что предотвращает расслабление гладкой мускулатуры желудка и верхних отделов кишечника, в норме вызываемое дофамином. Тем самым повышается тонус сфинктеров пищевода желудка и верхних отделов кишечника, ускоряется их опорожнение за счет усиления холинергических влияний. В то же время применение метоклопрамида в настоящее время, особенно в педиатрической практике, ограничено в связи с возможными серьезными побочными эффектами [4, 52, 67].

Тримебутин является агонистом периферических опиатных рецепторов различных типов (μ , δ , κ), действуя на всем протяжении ЖКТ. Результатом этого агонизма ко всем трем типам рецепторов является регулирующий эффект тримебутина на моторику пищеварительного тракта. Кроме того, он снижает висцеральную чувствительность органов пищеварения, оказывая умеренное анальгетическое действие. В основе этого эффекта лежит влияние препарата на антиноцицептивную систему организма с повышением порога болевой чувствительности, модификация оценки боли, снижение чувствительности рецепторов к медиаторам воспаления. Таким образом, тримебутин является эффективным средством для лечения ФД и СРК [4]. При спастических состояниях назначаются спазмолитические препараты: миотропные спазмолитики – мебеверин, папаверин, дротаверин.

Пинаверия бромид – селективный блокатор кальциевых каналов клеток кишечника, более эффективен при СРК, чем при ФД [14, 44]. Иберогаст избирательно воздействует на мускулатуру желудка, вызывая в области тела и дна продолжительное снижение его тонуса, а в антральном отделе – повышение фазовой активности и амплитуды сокращений [18, 37, 61]. Такой специфический в зависимости от отдела желудка (*region-dependent*) эффект Иберогаста был подтвержден и в двойном слепом рандомизированном исследовании [18, 55]. Поэтому Иберогаст фактически является патогенетическим средством для коррекции нарушенной моторики пищеварительной трубки при ФД.

Антибактериальное действие Иберогаста в отношении *Helicobacter pylori*. Исследования в условиях лаборатории показали, что как сам Иберогаст, так и отдельные его компоненты – экстракт корня дягиля, цветков ромашки, листьев Melissa, листьев мяты перечной, травы чистотела

и корней солодки – тормозят рост различных видов *Helicobacter pylori* [18, 57]. Это свойство Иберогаста является важным для дальнейших перспективных исследований возможности применения препарата в комплексе реабилитационных мероприятий при хеликобактерной инфекции.

Гастропротективное и антисекреторное действие Иберогаста. Антиульцерогенный эффект препарата связан с уменьшением гиперпродукции желудочного сока, понижением концентрации соляной кислоты, повышением секреции муцина, простагландина E_2 , снижением уровня гастрина в сыворотке крови и снижением выработки лейкотриенов [18, 19, 41, 42]. Эффективность Иберогаста в отношении гиперацидности сопоставима с таковой антацидных препаратов. Антиульцерогенные свойства экстрактов Иберогаста были установлены в экспериментальной модели с повреждением слизистой оболочки желудка индометацином с гистологическим подтверждением. Цитопротективные свойства экстрактов частично объясняются содержанием флавоноидов, обладающих свойствами связывать свободные радикалы [18, 41].

Противовоспалительное, антиоксидантное действие Иберогаста. Компонент воспаления нередко присутствует и сопровождает ФД и СРК. К противовоспалительному действию Иберогаста относят его выраженную способность улавливать свободные радикалы благодаря синергическому (аддитивному и супрааддитивному) действию отдельных компонентов препарата (иберийка горькая, листья Melissa, цветки ромашки, листья мяты) [18, 30, 62].

Воздействие Иберогаста на гиперчувствительность ЖКТ (десенситизация афферентов). Одним из основных патофизиологических механизмов возникновения функциональных нарушений ЖКТ считается повышенная чувствительность (висцеральная гиперсенситивность). Введение Иберогаста вызывает значительное уменьшение афферентной импульсации из верхних отделов ЖКТ, спровоцированной химическими (серотонин, брадикинин) или механическим (растяжение тощей кишки) раздражителями, что отчасти объясняет терапевтическую эффективность препарата при ФД и СРК [18, 47, 51].

Взаимодействие Иберогаста с рецепторами энтеральной нервной системы. Важным медиатором энтеральной нервной системы является серотонин, или 5-гидрокситриптамин (5-hydroxyl-tryptamine/5-HT), который модулирует чувствительность и моторные функции ЖКТ посредством специфических рецепторов – 5-HT₃ и 5-HT₄. Серотониновым (5-HT₃ и 5-HT₄) и мускариновым (M₃) рецепторам отводят центральную роль в патогенезе ФД и СРК. Как показали исследования *in vitro*, Иберогаст демонстрирует высокую степень сродства к 5-HT₄ и M₃-рецепторам, меньшую – к 5-HT₃-рецепторам. Отдельные компоненты Иберогаста избирательно связываются с M₃- (иберийка горькая), 5-HT₄- (трава чистотела и цветки ромашки) или 5-HT₃-рецепторами (корень солодки). Высокая степень сродства к ним, а также к опиоидным рецепторам лежит в основе регулирующего влияния Иберогаста на перистальтику и чувствительность ЖКТ [17, 18, 65].

Воздействие Иберогаста на тонус кишечной мускулатуры. Иберогаст вызывает повышение тонуса подвздошной кишки в покое и оказывает спазмолитическое

действие на сокращающуюся подвздошную кишку. Такое же действие отмечается и в двенадцатиперстной, тощей и толстой кишке. Поэтому принцип его действия характеризуется как двойственный, заключающийся в тонизирующем или спазмолитическом действии препарата в зависимости от исходного состояния тонуса пищеварительной трубки, что и объясняет клиническую эффективность Иберогаста при ФД и СРК как при гипотонии, так и при спастических состояниях [18, 20, 36].

Модуляция электрофизиологических процессов в кишечнике с помощью Иберогаста. Комплексное взаимодействие отдельных экстрактов Иберогаста вызывает обратимые изменения электрофизиологических процессов (уменьшение амплитуды и снижение частоты медленных волн в гладкомышечных клетках циркуляторного слоя мышечной оболочки тонкой кишки), что и позволяет управлять моторикой ЖКТ. Изучение влияния компонентов Иберогаста показало, что указанный эффект достигается благодаря комплексному взаимодействию отдельных экстрактов, обладающих разнонаправленным действием [18, 64, 66].

Воздействие Иберогаста на секрецию хлоридов в кишечнике. Просекреторное действие Иберогаста, связанное с усилением тока хлоридов в эпителии кишечника через трансмембранные молекулы CFTR и CLCA, способствует его клинической эффективности при СРК с преобладанием запоров [16, 18, 44, 45].

Быстрая абсорбция активных веществ. Иберогаст характеризуется хорошей биодоступностью, что согласуется с данными о быстром начале действия препарата, его фармакологических эффектах и клинической эффективности с точки зрения, соответственно, многопланового действия и многоцелевой терапии [18, 40]. Спектр фармакологических эффектов Иберогаста представлен в таблице 2.

Эффективность Иберогаста подтверждена данными рандомизированных контролируемых исследований с использованием валидированной шкалы в качестве оценки исходов вмешательств. При ФД использовался профиль симптомов желудочно-кишечных расстройств (Gastrointestinal Symptom score/profile-GIS), при СРК применяли шкалу оценки выраженности абдоминального профиля (табл. 3). GIS включает характерные для ФД 10 симптомов, выраженность

которых оценивается по пятибалльной шкале Ликерта (Likert scale, 0–4: 0 – отсутствие симптома, 1 – легкая, 2 – умеренная, 3 – тяжелая, 4 – очень тяжелая степень проявления). Все эти симптомы в значительной степени нарушают качество жизни как самого пациента, так и косвенно его семейного окружения – свидетеля страданий близкого человека [18].

Выраженность симптомов абдоминального симптомокомплекса при СРК количественно также оценивалась по вышеуказанной пятибалльной шкале Ликерта (табл. 4) [18].

Профили, представленные в таблицах 3, 4, отражают все основные симптомы ФД и СРК в соответствии с общепризнанными международными диагностическими (Римскими) критериями. Динамика суммарных показателей этих шкал может служить критерием для оценки эффективности проводимых лечебных мероприятий у пациентов с функциональными расстройствами органов пищеварения. В таблице 5 приведены результаты оценки эффективности Иберогаста в различных клинических исследованиях [18].

Таблица 3. Профиль симптомов желудочно-кишечных расстройств (GIS)

1. Боль в эпигастральной (подложечной) области/боль в области желудка
2. Тошнота
3. Позыв на рвоту
4. Рвота
5. Ощущение переполнения/вздутия
6. Спастические боли в животе (колики)
7. Чувство раннего (преждевременного) насыщения
8. Изжога/отрыжка кислым
9. Отсутствие аппетита
10. Ретростернальный дискомфорт

Таблица 4. Абдоминальный профиль

1. Нерегулярный стул (запор, диарея, чередование запора и диареи)
2. Метеоризм/повышенное газообразование в желудке и кишечнике
3. Ощущение напряжения/чувство переполнения
4. Ощущение неполного опорожнения кишечника

Таблица 2. Спектр фармакологических эффектов Иберогаста

Фармакологическое действие	Механизмы, лежащие в основе фармакологического действия
Противовоспалительное и антиоксидантное	Синергические эффекты (аддитивный и супрааддитивный) компонентов препарата (иберийка горькая, листья Melissa, цветки ромашки, листья мяты)
Антисекреторное и гастропротективное	Снижение гиперпродукции желудочного сока и его гиперацидности; дозозависимое повышение секреции муцина и концентрации простагландина E ₂ , снижение выработки лейкотриенов и гастрина
Антибактериальное действие в отношении <i>Helicobacter pylori</i>	Угнетение роста различных видов <i>Helicobacter pylori</i> компонентами препарата (корень дягиля, цветки ромашки, листья Melissa, листья мяты перечной, трава чистотела и корни солодки)
Прокинетическое действие для желудка	Значительное повышение фазовой активности и амплитуды сокращений в антральном отделе, нормализация эвакуации из желудка при нарушении моторики
Устранение запоров	Увеличение секреции хлоридов в кишечнике, что приводит к увеличению кишечной секреции при СРК
Двойное действие на тонус мускулатуры ЖКТ	Избирательное (тонизирующее или спазмолитическое) действие препарата в зависимости от исходного состояния тонуса ЖКТ
Действие на гиперчувствительность ЖКТ (десенситизация эфферентов)	Значительное уменьшение афферентной импульсации из верхнего отдела ЖКТ, спровоцированной химическими (серотонин, брадикинин) или механическим (растяжение тощей кишки) раздражителями

Иберогаст®

Уникальный¹ растительный нормокинетик с клинически доказанной эффективностью (класс 1A²) для многоцелевой терапии синдрома раздражённого кишечника³

Благодаря направленному действию на гладкую мускулатуру ЖКТ Иберогаст:

-  **Расслабляет и/или тонизирует участки кишечника с нарушенной моторикой**
-  **Уменьшает основные симптомы СРК - спастические боли, чередование запоров и диареи⁴**
-  **Начинает действовать уже через 15 минут⁵**



При функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта, таких как:

- ▶ Спазмы желудка или кишечника
- ▶ Тяжесть в эпигастральной области
- ▶ Тошнота
- ▶ Метеоризм
- ▶ Синдром раздраженного кишечника

Капли для приема
внутри 20 мл



1. Единственный лекарственный препарат, содержащий данные растительные экстракты.

По данным Государственного реестра лекарственных средств по состоянию на 5 мая 2014 г.

2. ЖКТ – Телекс. 60. Издание DGV5 2005 - Фитофармакология в гастроэнтерологии: что является валидным? Симпозиум 15 сентября 2005 года, газета «Гастроэнтерология» 12: 2005

3. Klein-Galczinsky C, Sassin I. Наблюдательное исследование переносимости и эффективности Иберогаст в лечении синдрома раздраженного кишечника. Фитотерапия в преддверии нового тысячелетия (абстракт) 1999, 125: (стр. 25)

4. Holtmann G, Adam V, Vinson B. – Доказательная медицина и фитотерапия при функциональной диспепсии и синдроме раздраженного кишечника. Систематический анализ проведенных исследований препарата Иберогаст. Венская медицинская газета 2004, N. 154, 21-22

5. Начало действия и эффективность STW 5 (Иберогаст) в клинических условиях у пациентов с функциональной диспепсией и синдромом раздраженного кишечника Bettina R. Vinson, Gerald Holtmann. Vinson 2013 Гастроэнтерология 144, Стр. 682 MO 1881

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ИБЕРОГАСТ®

Торговое название Иберогаст® (Iberogast®). **МНН или группировочное название.** Лекарственная форма. Капли для приема внутрь. **Фармакологические свойства.** Фармакодинамика. Препарат обладает выраженным противовоспалительным действием, а также нормализует тонус гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта: способствует устранению спазма без влияния на нормальную перистальтику, а при пониженном тоне и моторике оказывает тонизирующее, прокинетическое действие. В эксперименте *in vitro* ингибирует рост 6 подвидов *Helicobacter pylori*. Иберогаст® снижает интенсивность изъязвления слизистой оболочки желудка, секреции соляной кислоты, уменьшает концентрацию лейкотриенов, усиливает продукцию муцинов, повышает концентрацию мукопротективного простагландина E2 в слизистой оболочке желудка. **Показания к применению.** Препарат применяется для лечения функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (в том числе синдрома раздраженного кишечника), проявляющихся тяжестью в эпигастральной области, спазмами желудка или кишечника, отрыжкой, тошнотой, метеоризмом, запором, диареей или их чередованием, а так же в составе комплексной терапии гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к компонентам препарата, калькулезный холецистит. Детский возраст (до 18 лет) - (из-за недостаточности клинических данных).

Способ применения и дозы. Внутри, по 20 капель 3 раза в день, перед или во время еды, с небольшим количеством воды. Длительность терапии составляет 4 недели. Увеличение продолжительности и проведение повторных курсов лечения возможно по рекомендации врача. **Побочное действие.** Возможны аллергические кожные реакции, одышка, а также тошнота, рвота, диарея. При появлении побочных реакций необходимо отменить препарат и обратиться к врачу.

Информация для медицинских и фармацевтических работников



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

Переносимость Иберогаста в представленных клинических исследованиях была оценена 98% исследователей и 94% пациентов как «очень хорошая» или «хорошая». Побочные реакции при лечении Иберогастом зарегистрированы в одном случае (запор, не требующий лечения). В метаанализе, проведенном J. Schniker, G. Schöneberg в 2000 г., было установлено, что спустя 4 нед. лечения Ибе-

рогастом суммарная выраженность таких симптомов, как отрыжка кислым, изжога, ретростернальный дискомфорт, уменьшается в значительно большей степени (с 3,8 до 1,5 баллов) по сравнению с плацебо (с 3,9 до 2,8 баллов). В группе Иберогаста также была отмечена редукция отдельных симптомов, особенно симптомов псевдорейлюкса, а также гастралгии, тошноты и потери аппетита.

Таблица 5. Показатели эффективности Иберогаста по данным рандомизированных клинических исследований

Автор, год	Название исследования	Число пациентов	Основные результаты
Buchert D., 1994	Фиксированная комбинация экстрактов лекарственных растений при неязвенной диспепсии	243	Динамика показателей GIS и изменение болевого профиля у Иберогаста значительно превосходили плацебо ($p < 0,0001$). В группе Иберогаста суммарный показатель шкалы GIS снизился с $15,9 \pm 4,5$ балла (неделя 0-я) до $6,8 \pm 4,6$ балла (неделя 4-я), в группе плацебо – с $16,9 \pm 4,3$ балла (неделя 0-я) до $12,6 \pm 5,1$ балла (неделя 4-я)
Madisch A. et al., 2001; Saller R. et al., 2002	Растительный препарат и его исследовательский вариант при ФД. Результат двойного слепого плацебо-контролируемого сравнительного исследования	60	По сравнению с плацебо Иберогаст оказывает клинически значимое уменьшение показателей GIS через 2 и 4 нед. лечения ($p < 0,001$). Переносимость в группе Иберогаста была лучше по сравнению с плацебо ($p = 0,019$)
Rosch W. et al., 2002	Эффективность Иберогаста по сравнению с цизапридом при ФД	186	Суммарное значение GIS в результате лечения уменьшилось с 14,3 до 2,9 баллов в группе Иберогаста и с 14,0 до 3,9 баллов – в группе цизаприда. Оценки «очень хорошо», «хорошо» и «лучше» чаще отмечали в группе Иберогаста по сравнению с группой цизаприда ($p = 0,127$)
Von Arnim U. et al., 2004, 2007	Эффективность и переносимость фитофармацевтического препарата STW 5 по сравнению с плацебо у пациентов с ФД – результаты многоцентрового плацебо-контролируемого двойного слепого исследования	315	Суммарное значение GIS к 56-му дню лечения уменьшилось в группе Иберогаста на $6,9 \pm 4,8$ балла. В группе плацебо – на $5,9 \pm 4,3$ балла ($p < 0,05$)
Madisch A. et al., 2000a,b, 2004	Эффективность растительного препарата при лечении СРК: результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового испытания	208	В отношении основных критериев оценки эффективности вмешательства (абдоминальный профиль и индекс абдоминальной боли) было показано, что к концу периода лечения Иберогаст статистически значимо превосходит плацебо ($p < 0,0004$). Ремиссию симптомов отметили примерно у 60% пациентов в группе Иберогаста и примерно у 35% – в группе плацебо

Таблица 6. Преимущества, функциональная и эмоциональная выгода при применении Иберогаста

Свойство	Иберогаст избирательно действует на моторику ЖКТ: при чрезмерной сократительной активности оказывает спазмолитический, а в случае снижения тонуса – стимулирующий эффект	Иберогаст начинает действовать уже через 15 мин	Убедительную эффективность Иберогаста подтверждают многочисленные клинические исследования и 50-летняя история применения
Преимущество	Эффективен при любых типах СРК и ФД	Быстрое наступление эффекта при СРК и ФД	Единственный растительный препарат с уровнем доказательности 1А
Функциональная выгода для пациента	Не нужно принимать несколько препаратов	Быстрое облегчение при спазмах, болях, диарее, запорах	Повышение качества жизни – без симптомов ФД и СРК
Функциональная выгода для врача	Нет необходимости назначать несколько препаратов – увеличивает комплаентность пациентов к лечению	Уверенность в эффективности при ФД и СРК	
Эмоциональная выгода для пациента и врача	Удовлетворенность результатом лечения, большая приверженность лечению		

Общий терапевтический эффект Иберогаста при язвенно-подобном варианте ФД был статистически значимым ($p < 0,0001$). Переносимость Иберогаста в общей популяции пациентов, проанализированных авторами испытаний, была оценена как «хорошая» и «очень хорошая» в 92,6% случаев [18, 58, 63].

В метаанализ К.Ж. Gundermann и соавт. (2003, 2004) были включены данные 4 рандомизированных двойных слепых контролируемых многоцентровых клинических исследований эффективности Иберогаста при ФД. Отдельные клинические исследования были сопоставимы по длительности лечения (4 нед.), дозировке препарата (по 20 капель 3 р./сут), а также состава пациентов и методов исследования. В результате метаанализа данных 196 пациентов, получавших Иберогаст, и 192 участников контрольной группы (плацебо и цизаприд) были установлены отчетливый терапевтический эффект Иберогаста при ФД ($p < 0,0001$), а также хорошая его переносимость. Таким образом, метаанализ результатов клинических исследований подтверждает положительный опыт клинического применения Иберогаста при лечении ФД [18, 31, 32]. Систематический обзор R. Saller и соавт. (2002) является наиболее полным описательным анализом результатов экспериментальных, клинических, обсервационных и других исследований препарата Иберогаст, проведенных с января 1970 по сентябрь 2002 г. Авторы отмечают высокую терапевтическую эффективность

Иберогаста – статистически значимую по сравнению с плацебо у пациентов с ФД и СРК и сопоставимую с таковой синтетических пропульсантов (метоклопрамида и цизаприда) у пациентов с ФД, а также благоприятный профиль безопасности препарата. Важным преимуществом Иберогаста авторы также считают отсутствие влияния на центральную нервную систему («точкой приложения» препарата является ЖКТ и нервная система кишечника) [18, 58]. В крупном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Иберогаст продемонстрировал статистически значимую эффективность в отношении купирования основных симптомов СРК, включая синдром абдоминальной боли, по окончании периода терапии (4 нед.) в сравнении с плацебо [18, 49]. Сходные результаты были получены в масштабном неинтервенционном исследовании (2548 пациентов с СРК) [16, 43]. Преимущества Иберогаста, функциональная и эмоциональная выгода при его применении представлены в таблице 6.

Таким образом, Иберогаст может с успехом использоваться в практике как гастроэнтеролога, так и терапевта и врача общей практики (семейного врача).

Продолжительность приема Иберогаста определяется индивидуальными сроками лечения.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Реклама

XX Ежегодный Юбилейный Конгресс «Гепатология сегодня» 30 марта-1 апреля 2015 г.

Алкогольная болезнь печени

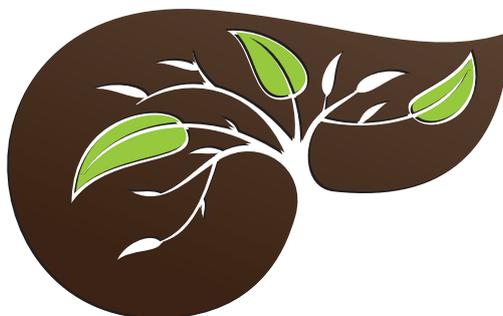
Аутоиммунные заболевания печени

Вирусные гепатиты

Лекарственные поражения печени

Метаболические нарушения печени

Молекулярная и клеточная биология



Неалкогольная жировая болезнь печени

Опухоли печени

Трансплантация печени

Печеночная недостаточность

Холестатические заболевания печени

Цирроз печени и его осложнения

Подробности на сайте
www.rsls.ru

Инертная толстая кишка

Профессор **А.И. Парфенов, А.В. Карлов, Н.В. Орлова**

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр»
ЦНИИ гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы

Инертная толстая кишка (синонимы: хронический идиопатический запор, медленно-транзитный запор) – нарушение моторной функции толстой кишки, связанное со снижением скорости продвижения кишечного содержимого при отсутствии анатомических аномалий.

Основным клиническим проявлением инертной толстой кишки (ИТК) является хронический запор (ХЗ). Распространенность ИТК среди населения находится, по данным разных авторов, в пределах от 4% до 20% [1, 2]. Причиной медленного транзита служат структурные, механические, метаболические и кортиковисцеральные влияния на толстую кишку. Особенно тяжелые нарушения транзита развиваются при болезни Паркинсона, псевдообструкции, обусловленной системной нейропатией и селективной нейропатией толстой кишки.

При ИТК наблюдается снижение как фоновой моторики, так и стимулированной – после пищевой нагрузки и других раздражителей. В зависимости от типа ответа толстой кишки на стимулирующие воздействия мы выделяем три степени нарушения моторики при этом заболевании.

Степени нарушения моторной функции при ИТК [3]

1-й тип наблюдается при компенсированной стадии хронического колостазы. Он проявляется отсутствием гастроколического рефлекса и снижением амплитуды и длительности ответов на все виды воздействий.

2-й тип характеризуется отсутствием реакций на пищевую (нет гастроколического рефлекса) и механическую стимуляцию.

3-й тип (рефрактерный) – отсутствие реакции на пищевую, механическую и электрическую стимуляцию. Подобные нарушения указывают на тяжелые органические изменения в нервно-мышечном аппарате толстой кишки и могут являться показанием к хирургическому лечению в объеме колэктомии с наложением илеоректоанастомоза.

Длительный анамнез, отсутствие эффекта от использования пищевых добавок в адекватных количествах, слабительных средств и необходимость систематического очищения кишечника с помощью клизм дают все основания предполагать ИТК. Следует выяснить количество пищевых волокон и жидкости, потребляемых больными, а также режим питания. Клинические диагностические критерии ИТК сформулированы Римским консенсусом в 2006 г. [4].

Диагностические критерии ИТК

в соответствии с Римским консенсусом 2006 г. [4]

Пациент должен соответствовать критериям диагностики функционального запора (Рим III, 2006 г.). Любые 2 из 6 пунктов:

1. Натуживание при дефекации.
2. «Овечий» или твердый стул.
3. Ощущение неполноценности дефекации.
4. Ощущение аноректальной обструкции (блокады).
5. Помощь при дефекации руками.
6. Менее 3 дефекаций в неделю.

Критерии 1, 2, 3, 4, 5 присутствуют не менее чем в 25% дефекаций, появились не ранее чем 6 мес. назад и проявляются последние 3 мес.

Алгоритм обследования должен включать функциональные исследования кишечника: аноректальную манометрию (АРМ), тест выдавливания баллончика и определение времени кишечного транзита с помощью рентгеноконтрастной тест-системы. На рисунке 1 показан алгоритм диагностики ИТК.

При сомнительном результате АРМ предлагается проведение дефекографии.

Основным функциональным методом, подтверждающим ИТК, является определение времени транзи-

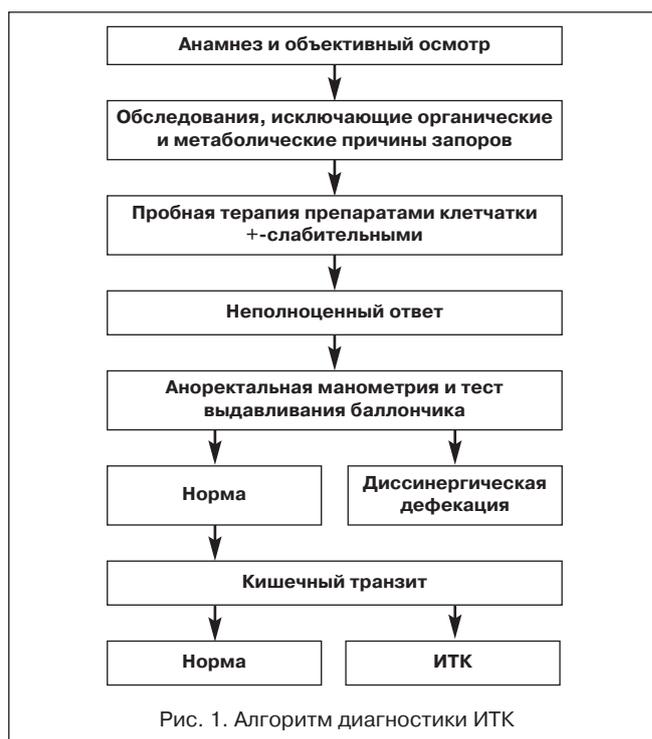


Рис. 1. Алгоритм диагностики ИТК

та. Исследование кишечного транзита проводится с помощью рентгеноконтрастной тест-системы. Пациенту предлагают принять внутрь 20 рентгеноконтрастных маркеров. Спустя 120 ч выполняют обзорную рентгенограмму брюшной полости. Критерием нарушения моторно-эвакуаторной функции является присутствие 5 и более маркеров в просвете толстой кишки, также, оценивая расположение маркеров, можно судить о колонгенной (ИТК) и проктогенной (диссинергическая дефекация – ДД) причине запора. При ДД маркеры располагаются преимущественно в ампуле прямой кишки и дистальных отделах сигмовидной, тогда как при ИТК распределены по всем отделам толстой кишки, включая ее правые отделы.

Традиционно сложившийся взгляд на связь запоров с недостатком клетчатки [4] является непреложным условием увеличения потребления клетчатки в качестве начальной терапии хронических запоров любой этиологии. Нерастворимые волокна, такие как пшеничные отруби, как полагают, уменьшают время кишечного транзита, тем самым увеличивая частоту стула [5]. Растворимые волокна, например семена подорожника, растворяясь в воде, увеличивают объем и частоту стула [6]. Проведенные в последующие десятилетия многочисленные исследования, в т. ч. и рандомизированные, показали, что одними диетическими мероприятиями и изменением образа жизни проблему лечения и профилактики ИТК не решить. Для патогенетического влияния на сниженную моторную активность толстой кишки используют стимуляторы перистальтики, гиперосмолярные агенты, а в случае затяжного или рефрактерного течения – энтерокинетики (табл. 1).

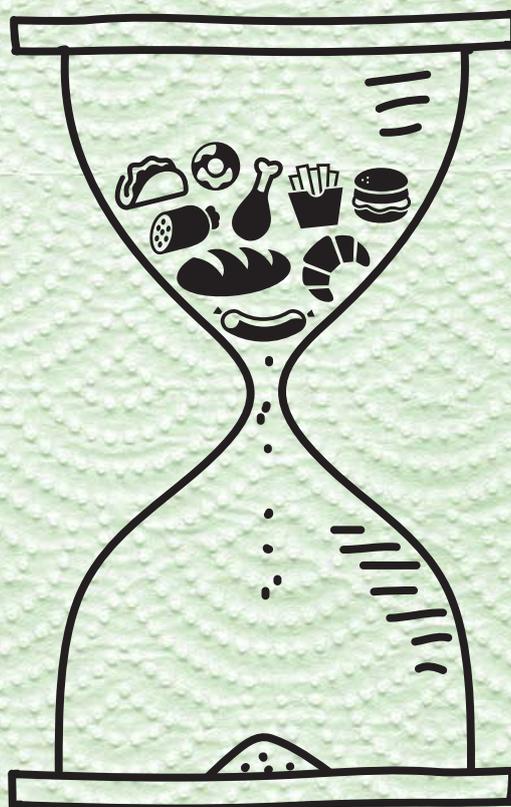
Цель настоящей работы – установление частоты ИТК и эффективности пикосульфата натрия (**Гуттасила**) у больных первичными ХЗ.

Материал и методы

Проведено обследование 132 больных первичным ХЗ в возрасте от 18 до 89 лет, поступивших на лечение в МКНЦ. Критериями исключения являлись вторичные ХЗ и психические заболевания. Среди больных преобладали женщины – 121 (91,6%). Пациенты соответствовали критериям функционального запора (ФЗ) (Римские критерии III). Частота стула составляла у всех менее 3-х раз в неделю. У 119 (90%) человек отмечался твердый стул (тип 1–2 по Бристольской шкале). Более половины – 76 (57%) – жаловались на ощущение неполного опорожнения прямой кишки, 60 (45%) – на отсутствие позывов к дефекации, 92 (69%) – на трудность дефекации. У 7 (5,3%) больных для дефекации требовалось ручное вспоможение.

Всем больным проводили проктологическое исследование, колонофиброскопию, эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) и ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Выполняли также тест выдвливания баллона. В прямую кишку вводили баллончик, который наполняли водой до объема 50 мл, после чего пациенту предлагалось вытолкнуть его в течение

Само не пройдет



ГУТТАСИЛ

Простое решение
проблемы запора

- Стимулирует работу кишечника
- Не вызывает спазмов и привыкания
- Предсказуемый эффект, действует через 6–12 часов



121357, г. Москва, ул. Верейская, д. 29, с. 154, этаж 5, офис 44.
www.farmak.com.ru. Регистрационный номер:
ЛП-001138 от 08.11.2011 года. Реклама.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА.

5 мин. Также выполняли АРМ с помощью 8-канального водно-перфузионного аппарата Solar GI, MMS. Пациентам, у которых не подтверждалась ДД, проводили исследование кишечного транзита с помощью 20 рентгеноконтрастных маркеров.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования показаны на рисунке 2. У 51 из 132 (39%) больных время транзита по толстой кишке и показатели АРМ не выходили за пределы нормы.

Поэтому в соответствии с Римскими критериями III (2006 г.) у них установлен первый тип ХЗ – функциональный запор, связанный с дискинезией кишечника. У 59 (45%) больных ХЗ выявлена ДД, т. е. третий тип ХЗ. У 25 (39%) пациентов с выявленной ДД время выдавливания баллона превышало 5 мин, что подтверждало выраженное нарушение механизма дефекации. У 21 (16%) пациента подтверждена ИТК, т. е. второй тип ХЗ (в просвете кишки осталось более 5 маркеров с преимущественным расположением в нисходящей, сигмовидной и прямой кишке, у 5 из них маркеры находились также в восходящей и поперечной ободочной кишке).

Всем пациентам с 1-м типом ХЗ назначали медикаментозную терапию с применением пищевых волокон, регуляторов моторики, а при смешанной форме – минимальные дозы нейрорептиков.

Пациентам с выявленной ДД, помимо общих рекомендаций по лечению и профилактике запоров, предлагали курс биофидбек-терапии. Он заключался в обуче-

нии пациента расслаблять аноректальные мышцы под собственным визуальным контролем с использованием аппарата Solar GI, MMS.

Для лечения 21 пациента с ИТК, помимо общих рекомендаций по диете, водной нагрузке и приему клетчатки, с целью стимуляции перистальтики к терапии назначали **пикосульфат натрия (Гуттасил)** в начальной дозе 15 кап./сут. В дальнейшем пациент мог менять дозу препарата на 2–5 кап./сут, добиваясь нормального стула. Максимальная доза составляла 27 капель.

Пикосульфат натрия (Гуттасил) стимулирует рецепторы слизистой оболочки кишечника, усиливает перистальтику. Активная форма препарата, образующаяся путем гидролиза под влиянием кишечных микроорганизмов, непосредственно возбуждает нервные структуры кишечной стенки, в результате ускоряется продвижение кишечного содержимого, уменьшается всасывание электролитов и воды. Слабительный эффект наступает через 6–12 ч после приема. При приеме внутрь не всасывается из ЖКТ и не подвергается печеночно-кишечной циркуляции.

Для достижения ежедневного стула 5 пациентам потребовалось 20 капель (9–25 кап.), у 5 больных на максимальной дозе 27 кап. в сутки самостоятельный стул отмечался через каждые 2–3 дня. У 2 пациентов на фоне приема максимальной дозы 27 кап. частота стула сохранялась менее 3 раз в неделю, что послужило основанием для назначения пруклоприда в дозе 2 мг/сут.

Всем больным требовался систематический прием Гуттасила для сохранения нормального стула. В даль-

Таблица 1. Характеристика агентов, применяемых для повышения моторной активности кишечника

Агент	Название	Доза	Побочные эффекты	Механизм действия
Волокна	Отруби	1–6 столовых ложек	Вздутие ↓ Всасывания Fe, Ca	↑ Объем кала ↑ Моторика кишечника ↓ Время транзита
	Псиллиум	1–6 пак.	Вздутие	
	Метилцеллюлоза (МКЦ)	0,5 г по 3–5 таблеток 3 р./сут		
Размягчители стула	Докузат натрия	300 мг/сут	Жжение в анусе, боли в животе	↑ Объем кала
	Лаурилсульфоацетат натрия	5 мл		
	Вазелиновое масло	15–60 мл/сут	Атония кишечника, гиповитаминоз А, Е, К	
Гиперосмолярные агенты	Лактулоза	15–30 мл/сут	Боли в животе, вздутие	↓ Время транзита ↑ Осмолярность химуса
	Полиэтиленгликоль	17 г/сут	Потенцирует недержание, тенезмы	
Стимуляторы перистальтики	Дериваты дифенилметана	10 мг 3 раза в нед.	Гипокалиемия Инконтиненция Боли в животе	Стимуляция нервных вплетений
	Антрахиноны (Препарат Сенна)	От 2 до 4 таб.	Гипокалиемия Дегенерация нервных сплетений Меланоз Боли и спазмы в животе	
	Пикосульфат натрия (Гуттасил)	До 30 кап.	Редко боли в животе	
	Касторовое масло	15–60 мл	–	
Возбуждающие позыв к дефекации	Глицерин	Ректальные свечи – 1 св. утром	Раздражение слизистой прямой кишки	Стимуляция эвакуации из прямой кишки
Энтерокинетики	Пруклоприд	До 65 лет – 2 мг/сут, более 65 лет – 1 мг/сут	Агонист серотониновых рецепторов IV типа	Нормализует перистальтику

нейшем 4 пациентам удалось уменьшить дозу до 15 кап. в сутки.

Таким образом, применение Гуттасила у 14 пациентов с ИТК и отсутствием самостоятельного стула позволило добиться ежедневной дефекации, а у 5 пациентов – 1 раз в 2–3 дня. Приводим одно из клинических наблюдений.

Больная М., 67 лет, поступила в отделение заболеваний кишечника МКНЦ 14.09.2014 г. с жалобами на запоры, вынуждающие регулярно использовать слабительные препараты и очистительные клизмы, твердый стул (тип 1–2 по Бристольской шкале), трудную дефекацию.

Запорами страдает с 20 лет, последние 6 лет стул только с помощью слабительных препаратов и очистительных клизм. В январе 2014 г. госпитализирована в районную больницу в связи с болями в животе и отсутствием самостоятельного стула. При ирригоскопии патологии не выявлено, при ЭГДС – поверхностный гастрит. Проводилась терапия слабительными препарата-

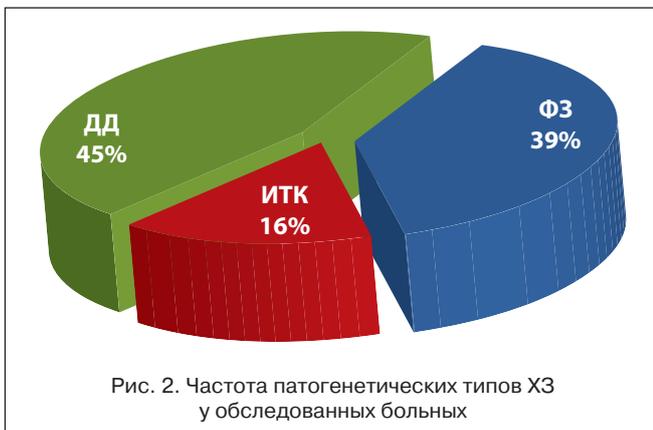


Рис. 2. Частота патогенетических типов ХЗ у обследованных больных



Рис. 3. Рентгенограмма брюшной полости пациентки М., 67 лет, с ХЗ через 120 ч после приема рентгеноконтрастных маркеров (объяснение в тексте)

ми, на фоне которых запоры сохранялись. Рекомендовано дальнейшее обследование в МКНЦ.

Данные осмотра: общее состояние удовлетворительное. Телосложение нормальное. Рост 158 см. Вес 78 кг. ИМТ – 31,2 кг/м², ожирение 1-й степени.

Клинический и биохимический анализы крови без патологических значений. УЗИ органов брюшной полости: деформация желчного пузыря. Ректороманоскопия и колоноскопия с осмотром 15 см дистального отдела подвздошной кишки – без патологии.

По результатам АРМ, данных, свидетельствующих о ДД и других нарушениях дефекации, не получено. Для оценки моторики толстой кишки проведено исследование кишечного транзита с помощью рентгеноконтрастной тест-системы. Пациентке предложено принять внутрь 20 рентгеноконтрастных маркеров. Спустя 120 ч выполнена обзорная рентгенограмма брюшной полости: в просвете толстой кишки осталось 16 маркеров из 20, что подтверждает нарушение моторно-эвакуаторной функции толстой кишки, а распределение маркеров по разным отделам толстой кишки соответствует ИТК (рис. 3).

Пациентке назначен пикосульфат натрия (Гуттасил) в дозе 15 кап./сут. В процессе лечения она постепенно увеличила дозу до 25 кап./сут. На фоне поддерживающей терапии у нее сохраняется самостоятельный стул 2–3 раза в неделю, без дополнительного использования очистительных клизм.

Таким образом, для лечения пациентки М. с патогенетически обоснованной ИТК терапия пикосульфатом натрия (Гуттасил) оказалась достаточно эффективной.

Заключение

Диагноз ИТК должен устанавливаться в последовательности предлагаемого алгоритма с соблюдением Римских критериев. Ведущую роль в диагностике ИТК играют функциональные методы исследования – АРМ, тест выдавливания баллончика и определение времени транзита по толстой кишке с помощью рентгеноконтрастных маркеров. В лечении ИТК основное значение принадлежит энтерокинетикам, но определенную роль могут играть и слабительные, стимулирующие перистальтику (Гуттасил), а также гиперосмолярные агенты и пищевые волокна.

Литература

1. Drossman D.A., Li Z., Andruzzi E. et al. U.S. household survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact // *Dig. Dis. Sci.* 1993. Vol. 38. P. 1569–1580.
2. Bharucha F.B. Constipation // *Best Practice & Research Clin. Gastroenterol.* 2007. Vol. 21(4). P. 709–731.
3. Парфенов А.И. Инертная толстая кишка // *Энтерология: Руководство для врачей.* М.: МИА, 2009. С. 458–459.
4. Drossman D.A. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process // *Gastroenterol.* 2006. Vol. 130 (5). P. 1377–1390.
5. Trowell H. Definition of fiber and hypotheses that it is a protective factor in certain diseases // *Am. J. Clin. Nutr.* 1976. Vol. 29. P. 417–427.
6. Payler D.K., Pomare E.W., Heaton K.W., Harvey R.F. The effect of wheat bran on intestinal transit // *Gut.* 1975. Vol. 16. P. 209–213.
7. Marteau P., Flourie B., Cherbut C. et al. Digestibility and bulking effect of ispaghula husks in healthy humans // *Gut.* 1994. Vol. 35. P. 1747–1452.

Применение комбинированных гепатопротекторов у пациентов с диффузными изменениями печени и с измененным липидным спектром

К.м.н. Ю.В. Коковина, О.Н. Вишневская

Городская поликлиника №40, Санкт-Петербург
ГБОУ ВПО «СПбГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Введение

В настоящее время достаточно много внимания уделяют метаболическому синдрому. На фоне неуклонного роста числа лиц, страдающих сахарным диабетом, ожирением, злоупотребляющих алкоголем, а также с метаболическим синдромом, все большее значение приобретает проблема жировой болезни печени и холестерин-ассоциированных заболеваний гепатобилиарной системы. В последние годы особый интерес у клиницистов вызывает так называемая холестерин-ассоциированная патология билиарного тракта, основная причина формирования которой – перенасыщение желчи холестерином в результате дефицита желчных кислот.

Для коррекции липидного обмена применяют целый ряд препаратов, оказывающих гиполипидемический эффект, наиболее распространенными из которых являются статины и фибраты. В то же время известно, что гиполипидемический эффект этих препаратов сопровождается перенасыщением желчи холестерином с последующим формированием у части пациентов билиарного сладжа и желчных камней, прогрессированием холестероза желчного пузыря и нарушением функций печени. Эти данные являются существенным аргументом, ограничивающим их применение при холестерин-ассоциированных заболеваниях гепатобилиарной системы [3].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – это приобретенное метаболическое стресс-индуцированное заболевание печени, ассоциированное с инсулинорезистентностью и генетической предрасположенностью. НАЖБП представляет собой одну из важнейших проблем общественного здравоохранения во всем мире в XXI в. и также становится все более актуальной проблемой в России. Распространенность НАЖБП, по данным разных исследователей, варьирует на фоне повышенного питания, при ИМТ более 28 кг/м² составляет около 20%, при ожирении II–III степени – уже 55%. Основная цель терапии НАЖБП – профилактика и лечение метаболического синдрома. В соответствии с современными принципами лечения заболеваний печени программа комплексной терапии указанных заболеваний включает два основных направления. Первое – этиотропная терапия, направленная на подавление ак-

тивности патологического агента-возбудителя, его элиминацию и санацию организма. Второе направление – патогенетическая терапия, которая представляет собой адекватное фармакологическое воздействие на звенья патогенеза заболевания.

До сих пор не утихают споры о роли гепатопротекторов в лечении НАЖБП и отсутствуют стандартные схемы терапии НАЖБП. Необходим анализ клинических исследований, посвященных изучению терапевтических эффектов различных групп лекарственных препаратов. В настоящее время гепатопротекторы могут использоваться в качестве дополнительной терапии в основном при следующих состояниях: у пациентов с подтвержденной биопсией, с выраженным повреждением печени и/или далеко зашедшим фиброзом: у пациентов, которым необходим прием препаратов, способных вызвать поражение печени, или же тех, у кого уровни сывороточных трансаминаз были повышены во время базисной терапии; а также пациентов с сопутствующей активной формой заболевания печени. Переносимость терапии оценивали на основании анализа возникших на фоне лечения нежелательных явлений.

Т. к. курс лечения НАЖБП длительный, то необходим поиск эффективных и доступных комбинированных препаратов, оказывающих гепатопротекторное действие.

На базе поликлиники для творческих работников было проведено открытое неконтролируемое клиническое исследование, цель которого состояла в изучении эффективности и переносимости препарата **Эслидин** в лечении больных НАЖБП с гиперлипидемией.

Цель исследования. Оценить эффективность и переносимость препарата Эслидин в лечении больных НАЖБП, а также эффективность и влияние Эслидина на липидограмму.

Материалы и методы

В исследование были включены 30 пациентов в возрасте от 26 до 65 лет с верифицированным диагнозом НАЖБП различной степени активности. Диагноз устанавливался на основании повышения активности АлАТ, АсАТ и (или) ферментов холестаза (гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), щелочная фосфатаза (ЩФ), общий били-

рубин), показателей липидограммы в сыворотке крови, наличия признаков диффузных изменений – жировой дистрофии печени, выявляемых при ультразвуковом исследовании (УЗИ), а также исключения злоупотребления больными алкоголем (более 40 г этанола в день для мужчин и более 25 г этанола – для женщин), отрицательных результатов серологических реакций на маркеры вирусных гепатитов В и С, отсутствия указаний на употребление гепатотоксичных лекарственных препаратов.

Всем пациентам давали рекомендации по питанию (стол № 5 с ограничением легкоусвояемых углеводов и жиров) и назначали Эслидин по схеме: по 2 таблетки 3 р./сут. Обследование проводили в 1-й, 28-й и 84-й дни лечения. Для определения эффективности терапии оценивали следующие показатели: динамику клинических симптомов (астеновегетативный, диспепсический, тяжесть в правом подреберье по балльной системе), биохимических показателей функции печени (изменение маркеров цитолиза, холестаза), также оценивали показатели липидограммы. Для коррекции липидного обмена применяют целый ряд препаратов, оказывающих гиполипидемический эффект, наиболее распространенными из которых являются статины и фибраты. В то же время известно, что гиполипидемический эффект этих препаратов сопровождается перенасыщением желчи холестерином с последующим формированием у части пациентов билиарного сладжа и желчных камней, прогрессированием холестероза желчного пузыря и нарушением функций пече-

ни. Эти данные являются существенным аргументом, ограничивающим их применение при холестерин-ассоциированных заболеваниях гепатобилиарной системы [3]. Переносимость терапии оценивали на основании анализа возникших на фоне лечения нежелательных явлений.

Результаты исследования и обсуждение

До назначения лечения у 51% пациентов наблюдались признаки астеновегетативного состояния (слабость, утомляемость), 70% больных жаловались на тяжесть в правом подреберье, симптомы диспепсии (тошнота, метеоризм) выявлены у 45% пациентов. На фоне лечения улучшение самочувствия отмечали 93,0% пациентов, особенно через 3 мес. после приема препарата и соблюдения рекомендаций по диетическому питанию. При динамическом наблюдении было установлено, что на 28-й день достоверно уменьшились слабость, утомляемость, симптомы диспепсии, симптом правого подреберья. На 84-й день терапии такие симптомы, как астеновегетативный и тошнота, были купированы полностью, у 6% (n=4) пациентов продолжали оставаться периодическая незначительная тяжесть в правом подреберье, симптомы диспепсии различного характера и степени выраженности, это было связано с имеющимся у них сопутствующим холецистолитиазом, невозможностью соблюдать диету и режим питания. В целом, соблюдая рекомендации отно-

Двойная защита печени

Эслидин®

КОМБИНАЦИЯ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ФОСФОЛИПИДОВ И МЕТИОНИНА.



- Восстанавливает структуру печени
- Повышает дезинтоксикационную функцию печени
- Снижает уровень холестерина в 2,5 раза активнее чем препараты эссенциальных фосфолипидов без метионина*

*«Изменение иммунных маркеров и липидного спектра при хронической патологии печени» С.С.Вялов ГОУ ВПО Российский университет дружбы народов, Москва

Эслидин/Eslidine

Состав и форма выпуска:

Эслидин капсулы: 1 капс. содержит липоид ППЛ-400 (фосфолипиды) 300 мг; метионин 100 мг (в пересчете на 100% вещество), масло соевое до 550 мг;

Фармакологическое действие:

Эслидин оказывает гепатопротективное действие.

Показания к применению:

гастроэнтерология: жировая дистрофия печени различной этиологии; острый и хронический гепатит (кроме вирусного); цирроз печени; токсическое поражение печени — алкогольное, наркотическое, лекарственное; нарушение функции гепатоцитов (как осложнение при других заболеваниях); пред- и послеоперационное лечение при операциях в области гепатобилиарной зоны; дерматология: псориаз в составе комплексной терапии; неврология: атеросклероз сосудов головного мозга в составе комплексной терапии; эндокринология: сахарный диабет в составе комплексной терапии; истощение, дистрофия; кардиология: атеросклероз коронарных артерий в составе комплексной терапии.

Противопоказания:

гиперчувствительность (повышенная чувствительность) к компонентам Эслидина; тяжелая печеночная недостаточность; печеночная энцефалопатия; вирусный гепатит; детский возраст до 3 лет.

С осторожностью:

в период беременности; дети от 3 до 7 лет; почечная недостаточность (из-за опасности нарастания гиперозотемии).

Побочные действия:

Аллергические реакции.

Способ применения и дозы

Эслидин принимают внутрь, во время еды, проглатывая целиком, с достаточным количеством воды.

При заболеваниях печени, атеросклерозе коронарных артерий и сосудов головного мозга, сахарном диабете, дистрофии и истощении — по 2 капс. 3 раза в день. Рекомендуемый курс лечения — 3 мес, минимальный — 1 мес.

При псориазе — по 2 капс. 3 раза в день. Рекомендуемый курс лечения — 2 нед.

Детям старше 7 лет при заболеваниях печени, сахарном диабете, жировой дистрофии печени — по 2 капс. 3 раза в день в течение 1–3 мес.

Детям старше 7 лет при псориазе — по 2 капс. 3 раза в день в течение 2 нед.

Детям 3–7 лет — по 1 капс. 3 раза в день в течение 1–3 мес.

Условия хранения:

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C.

Срок годности — 3 года.

ООО «Штада Маркетинг»
119017, Москва, ул. Б.Ордынка, д. 44, стр. 4
тел.: (495) 797-31-10, факс: (495) 797-31-11
www.stada.ru

STADA
C I S

Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

сительно диетического питания, 51% пациентов в среднем похудели на 2,5–5 кг. При оценке изменений биохимических показателей на фоне проводимой терапии также отмечалась положительная динамика. Достоверно снизилась активность сывороточных ферментов: АлАТ, АсАТ, ГГТП (табл. 1) уже через 28 дней лечения, а также достоверно снизились показатели липидограммы.

До лечения показатель АлАТ был повышен у 30 больных в среднем до 75,2±23,7 ЕД/л, после 28-го и 84-го дней лечения активность АлАТ нормализовалась у всех исследуемых пациентов, по сравнению с исходными данными эти показатели снизились до 51,4±6,0 ЕД/л и 30,8±6,7 ЕД/л (через 28 и 84 дня соответственно).

До лечения значение АсАТ было повышено у 30 больных в среднем до 62,2±12,6 ЕД/л, после 28-и и 84-х дней лечения активность АсАТ нормализовалась у всех пациентов, по сравнению с исходными данными эти показатели снизились до 42,3±3,7 ЕД/л и 32,1±4,5 ЕД/л (через 28 и 84 дня соответственно). Синдром холестаза встречался до лечения немного реже, чем симптом цитолиза: повышенный показатель ГГТП до 125,6±24,6 ЕД/л выявлен у всех пациентов, повышение ЩФ до 132,57 также отмечалось у большинства больных, общего билирубина – у всех пациентов. Через 28 дней после лечения ГГТП нормализовалась у 19 пациентов, а через 84 дня у всех больных этот показатель был в пределах нормы. После завершения лечения содержание билирубина и ЩФ у всех пациентов было нормальным.

Как видно из таблицы 2, произошло снижение всех показателей липидного спектра, что в комплексе дает возможность оценить эффективность препарата Эсли-

дин не только как гепатопротективную, но и липидснижающую.

По всем шкалам опросника SF-36 у пациентов было установлено снижение качества жизни как по физическим, так и психологическим составляющим. После проведенной препаратом Эслидин терапии на фоне улучшения общего состояния пациентов, а также нормализации показателей крови обнаружено достоверное ($p > 0,05$) улучшение физического и психологического компонентов качества жизни.

Согласно результатам УЗИ печени, достоверно значимых изменений ее размеров выявлено не было в связи с непродолжительностью курса лечения (3 мес.). Побочных эффектов при проведении лечения не было отмечено ни в одном случае.

Выводы

Применение препарата Эслидин в терапии НАЖБП с повышенным липидным спектром приводит к улучшению самочувствия пациентов, нормализации биохимических показателей, нормализует липидограмму, предотвращает прогрессирование болезни, а все это улучшает качество жизни пациентов. Поэтому при отсутствии факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии у больных с холестерином-ассоциированной патологией билиарного тракта, протекающей на фоне умеренно выраженной гиперхолестеринемии, лечение комбинированными гепатопротекторами позволяет добиться липидкорректирующего эффекта без применения статинов [5].

Литература

1. Буторова Л.И. Холестероз желчного пузыря: патогенез, клиника, диагностика, принципы консервативной терапии: пособие для врачей. М.: Форте принт, 2012. 52 с.
2. Григорьева И.Н., Поздняков Ю.М. Статины и урсодезоксихолевая кислота: сотрудничество или нейтралитет? // URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/statiny-i-ursodezoksiholevaya-kislota-sotrudnichestvo-ili-neytralitet>.
3. Дрожжина Ю.В. Эффективность урсотерапии при холестерином-ассоциированной патологии желчного пузыря: дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 107 с.
4. Звенигородская Л.А., Самсонова Н.Г., Черкашова Е.А. Гиполипидемическая терапия у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // РМЖ. 2011. №19. С. 1061–1067.
5. Ильченко А.А. Желчные кислоты в норме и при патологии // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. 2010. № 4. С. 3–13.
6. Ильченко А.А., Делюкина О.В. Клиническое значение билиарного сладжа // Consilium Medicum. 2005. № 2. С. 14–19.
7. Колесникова Е.В. Урсодезоксихолевая кислота – «Урсолизин»: применение в настоящем и будущем // Укр. терапевт. журнал. 2008. № 4. С. 96–101.
8. Минущин О.Н. Возможности консервативного лечения холестероза желчного пузыря // Мед. совет. 2010. № 5–6. С. 5–8.
9. Минущин О.Н. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) в клинической практике // Мед. совет. 2010. № 1–2. С. 12–16.
10. Савельев В.С., Магомедов М.С., Ревякин В.И. и др. Диагностика и результаты лечения внепеченочных билиарных дисфункций при желчно-каменной болезни // Consilium Medicum. 2006. № 8. С. 17–26.
11. Симаненков В.И., Лугаенко Е.А. Методические рекомендации применения урсодезоксихолевой кислоты (Урдокса) у пациентов с дискинезиями желчевыводящих путей // URL: <http://www.urdoksa.ru/articles/362/>.
12. Тюрюмин Я.Л., Шантуров В.А., Тюрюмина Е.Э. Патогенез и лечение холестеринового холедистолитиаза (обзор) // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012. № 2 (84), ч. 2. С. 174–179.
13. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Панкова Л.Ю. и др. Опыт использования урсосана для дифференциальной диагностики полиповидных образований желчного пузыря // Рос. гастроэнтерол. журнал. 2001. № 2. С. 103–108.
14. Щербина М.Б., Бабец М.И., Кудрявцева В.И. Влияние Урсофалька на иммунный статус с холестерозом желчного пузыря в зависимости от показателя общего холестерина сыворотки крови // Сучасна гастроентерол. 2008. № 1. С. 62–66.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Таблица 1. Динамика биохимических показателей на фоне терапии препаратом Эслидин

Показатель	До лечения	В процессе лечения, дни	
		28-й	84-й
АлАТ (до 41 ЕД/л)	75,2±23,7	51,4±6,0	30,8±6,7
АсАТ (до 37 ЕД/л)	62,2±12,6	42,3±3,7	32,1±4,5
ГГТП (до 61 ЕД/л)	125,6±24,6	62,3±14,3	38±29,1
ЩФ (до 104 ЕД/л)	132,57±13,2	87,7±16,2	85,2±16,1
Общий билирубин (до 20,5 мкмоль/л)	37,3±4,9	24,8±2,6	16,1±2,3

Таблица 2. Динамика показателей липидного спектра на фоне терапии препаратом Эслидин

Показатель	До лечения	В процессе лечения, дни	
		28-й	84-й
Триглицериды (до 1,7 ммоль/л)	2,1±0,3	1,9±0,2	1,3±0,2
Холестерин (до 5,2 ммоль/л)	7,2±1,2	6,3±0,5	4,9±0,3
Холестерин ЛПВП (до 2 ммоль/л)	1,96±0,5	1,87±0,8	1,84±0,6
Холестерин ЛПНП (до 4,11 ммоль/л)	4,23±1,2	4,11±0,86	3,79±0,12
Холестерин ЛПОНП (до 0,78 ммоль/л)	1,1±0,6	0,88±0,4	0,42±0,7
Индекс атерогенности (до 4 ммоль/л)	4,98±1,2	4,2±0,7	3,73±0,9

К вопросу выбора оптимальной и безопасной фармакокоррекции боли в спине

д.м.н. И.Е. Повереннова¹, к.м.н. И.А. Золотовская²

¹ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России,

²ГБУЗ «Самарская городская поликлиника №9»

Безопасность лекарственной терапии – одна из наиболее важных и актуальных задач современного здравоохранения. Арсенал лекарственных средств (ЛС), используемых для лечения заболеваний, ежегодно пополняется все новыми препаратами. Реальность такова, что на фоне интенсивного развития промышленного производства ЛС мы имеем возможность наблюдать массовое использование их гражданами как по назначениям врачей, так и по собственной инициативе или совету знакомых. Одновременно фиксируется рост числа сообщений о неблагоприятных явлениях или побочных эффектах ЛС, регистрируемых в официальных органах и источниках. И это число не отражает истинную ситуацию, связанную с лекарственной безопасностью. В реальной медицинской практике врач должен не только ориентироваться на клинический эффект, но и иметь в виду возможные побочные действия ЛС в каждом индивидуальном случае.

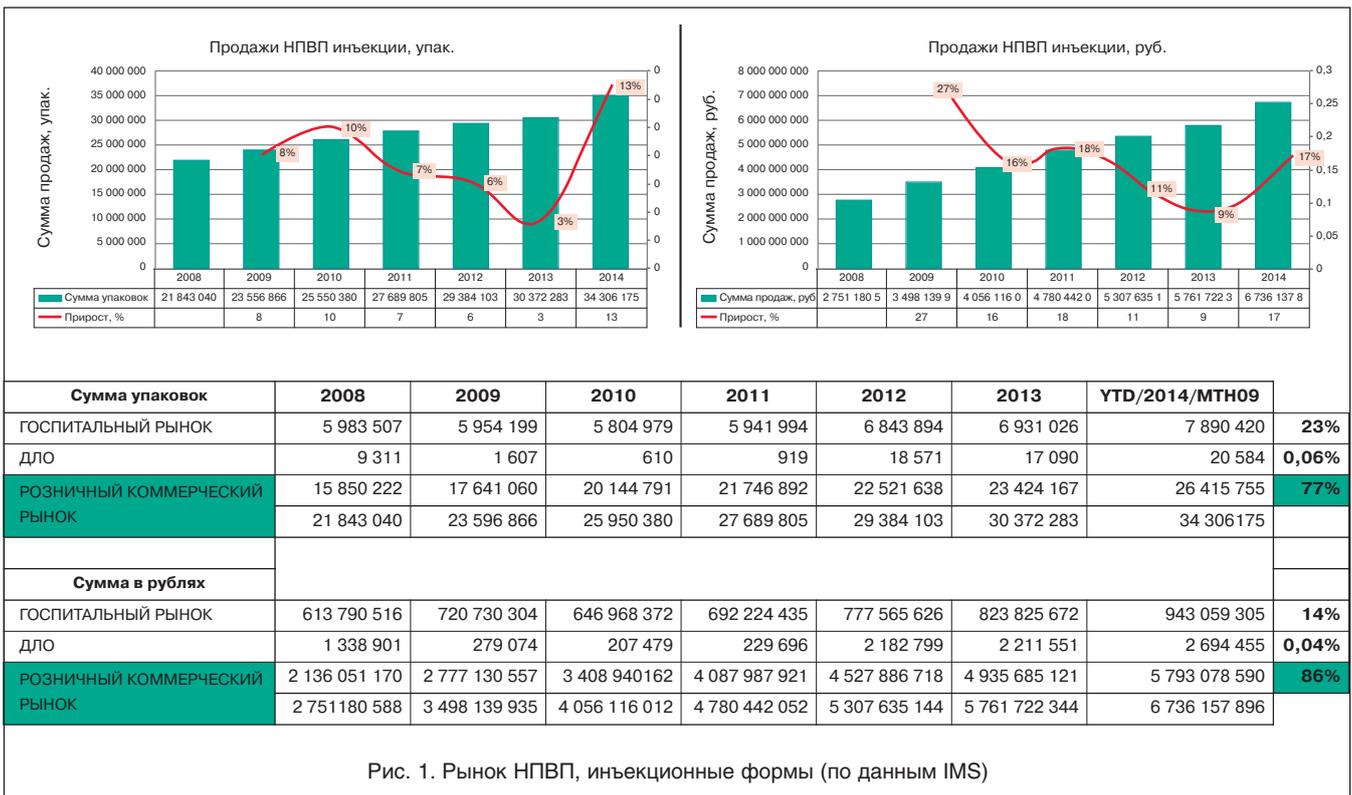
Напомним смысловое содержание следующих понятий: нежелательное явление, побочный эффект, непреднамеренные реакции.

Нежелательное явление (НЯ) – любое неблагоприятное событие, возникающее на фоне лечения ЛС и не обязательно имеющее причинно-следственную связь с его применением.

Побочный эффект (ПЭ) – любой непреднамеренный эффект, который развивается при использовании лекарственного средства в терапевтических дозах, обусловлен его фармакологическими свойствами.

Неблагоприятные лекарственные реакции (НЛР) – опасные для организма реакции, развиваются при приеме ЛС в дозах, которые используются для профилактики, лечения, диагностики или коррекции и модификации физиологических функций человека.

Развитие неблагоприятных явлений не всегда связано непосредственно с самим ЛС. Существенное значение имеют индивидуальные характеристики пациента, обусловленные генетически детерминированными особенностями его метаболизма. Есть определенные возрастные группы, например, дети, лица пожилого возраста, которым ввиду особенностей их метаболизма следует



назначать ЛС с особой осторожностью. Отдельный вопрос – это наличие у больного двух и более заболеваний. Именно коморбидность в большинстве ситуаций играет решающую роль в реализации побочных и токсических эффектов ЛС. У таких больных имеет место изменение метаболизма, связанное с функциональным состоянием печени, почек, изменениями в системе гемостаза, а значит, и достаточно велика вероятность проявления НЛР.

В условиях измененного метаболизма в первую очередь меняются фармакокинетические параметры ЛС. Изменение фармакокинетики молекулы ЛС в организме – это изменение скорости всасывания, скорости и параметров выведения, параметров распределения, в т. ч. возможности прохождения ЛС через гематоэнцефалический барьер. Определенные факторы могут существенным образом влиять на фармакокинетические показатели ЛС и увеличивать риск развития ПЭ [1]. Среди них можно выделить факторы, связанные с самим пациентом: возраст, пол (женщины в период беременности), масса тела, функциональное состояние печени и почек, наличие у больного заболеваний, генетически обусловленных вариантов обмена веществ, повышенная чувствительность организма к ЛС. Существуют факторы риска развития НЛР, зависящие непосредственно от ЛС: назначение его в высоких дозах, длительность лечения, полипрагмазия, отмечавшиеся ранее НЯ и др. Именно лекарственная безопасность должна быть приоритетной задачей при назначении лечения пациенту. В этой связи представляется важным актуализировать данный вопрос и для неврологов, и для врачей других специальностей на примере коррекции болевого синдрома у пациентов с болью в спине.

При оказании медицинской помощи таким больным как на стационарном, так и на амбулаторном этапе наиболее активно используемым классом ЛС являются **нестероидные противовоспалительные препараты** (НПВП), о чем свидетельствует не только частота их назначения, но и объем мировых продаж, отражающий объем ежегодно потребляемых НПВП [2]. По данным IMS (рис. 1), за период 2008–2013 гг. рост рынка различных форм НПВП в РФ (не только денежный эквивалент, но и объем продаваемых инъекционных, таблетированных и наружных форм) составил более 20%.

В повседневной клинической практике терапевты, неврологи, ортопеды, ревматологи используют НПВП для лечения пациентов с болью в спине. Пациент, обращаясь к врачу с жалобами на боль, ждет облегчения и помощи. Любая боль, вне зависимости от причины, – это серьезный стрессовый фактор, в случае хронизации приводящий еще и к тяжелым эмоциональным, тревожно-депрессивным расстройствам [3]. Как правило, в большинстве случаев эта боль носит неспецифический характер, и противобольную терапию назначают без дополнительных диагностических процедур. Такая боль купируется в течение периода от нескольких дней до 1–3 мес. У части пациентов наблюдается рецидивирование боли в течение года, а в 10% случаев боль становится хронической [4]. Сбор анамнеза и клинико-неврологическое обследование позволяют врачу исключить специфический характер боли в спине, однако следует отметить, что в сомнительных слу-

чаях необходимо расширить объем дифференциально-диагностического поиска, провести лабораторные исследования, магнитно-резонансную или компьютерную томографию позвоночника, электромиографию [4].

Возможность дополнительного клинико-диагностического обследования должна рассматриваться в случае выявлениястораживающих симптомов, позволяющих заподозрить специфический характер боли (связь с травмой, онкология в анамнезе, на фоне снижения массы тела и/или лихорадочного синдрома, скованность по утрам (в т. ч. в суставах конечностей), геморрагические высыпания на коже/слизистых, очаговые неврологические нарушения, изменения в показателях крови, мочи). При наличии и/или прогрессировании неврологического дефицита, в случае развития двигательных, чувствительных нарушений, появления симптомов, характерных для синдрома конского хвоста (нарушения чувствительности в зоне промежности, ануса, гениталий в сочетании с нарушением контроля функции тазовых органов), требуется безотлагательное решение вопроса о необходимости хирургического лечения.

У большинства больных при боли в спине именно консервативная терапия рассматривается как патогенетически обоснованная. В подавляющем числе случаев острая боль в спине – доброкачественное самоограничивающееся состояние, и основная часть пациентов не нуждается в проведении каких-либо дополнительных обследований [5].

Рациональная терапия боли в спине – это комплексное применение ЛС и методов немедикаментозной коррекции: ЛФК, массажа, кинезиотерапии, мануальной терапии, физио- и бальнеолечения. **Неоспоримым преимуществом терапии НПВП является их широкий спектр показаний:** при лихорадке, воспалительных процессах различного генеза, болевых синдромах, для профилактики сердечно-сосудистых событий. Именно уникальные полимодальные характеристики данной группы ЛС позволяют врачам практически всех специальностей использовать НПВП при более чем 300 нозологических формах заболеваний. Выбор врачом НПВП при болевом синдроме имеет многофакторную направленность. В первую очередь это понимание возможности модификации периферических и центральных механизмов, ответственных за развитие боли. Во-вторых, это четкая ориентированность на инструкцию в части разовых, суточных и максимальных терапевтических доз препарата с учетом угрозы реализации НЛР при наличии у пациента сопутствующей патологии. Особое внимание следует уделять лицам пожилого возраста и лицам, которые одновременно в течение суток принимают более 4-х ЛС. Возраст является значимым фактором риска развития НЯ при назначении НПВП пациентам с болевыми синдромами. У лиц пожилого и старческого возраста происходит снижение печеночного кровотока, массы печени, замедление метаболизма, уменьшение содержания альбуминов в крови, что может служить причиной повышения содержания свободной фракции ЛС в плазме крови и реализации НЛР [1].

Важным моментом для минимизации риска ПЭ является выбор формы и путей введения ЛС. Путь введе-

ния ЛС определяет скорость наступления, характер и интенсивность фармакологического эффекта, при этом он в большинстве случаев не влияет существенным образом на возможность реализации НЛР [6, 7].

При выборе НПВП (как и любого другого ЛС) для лечения пациента с болью в спине целесообразен определенный алгоритм действий.

1. Определить проблему пациента.

Установить причину боли с проведением интегрированного анализа информации: жалобы, анамнез, данные физикального обследования, лабораторных и инструментальных исследований.

2. Сформулировать клиническую цель.

Врачу следует четко определить цель терапии, ориентированной на тот или иной клинический эффект или суммацию клинических эффектов.

3. Выбрать клиническую модель ведения больного.

Модель лечения обязательно должна быть согласована с пациентом (!), т. е. он должен быть в полном объеме проинформирован о возможностях предлагаемой ему фармакокоррекции и других видах лечения боли в спине. Следует обратить внимание и на экономическую составляющую лечения.

4. Рациональный выбор фармакологической группы ЛС.

Выбор должен быть основан на патофизиологии клинических проявлений заболевания.

5. Рациональный выбор ЛС (по международному непатентованному названию – МНН) или нескольких ЛС.

Проводится на основе информации о клинической эффективности, возможных рисках НЯ и стоимости лечения для каждого больного индивидуально.

6. Лекарственная форма выбирается с учетом оптимального пути или путей ее введения в организм пациента.

Основные пути введения ЛС:

1. Энтеральные (через пищеварительный тракт) пути введения ЛС: внутрь, пероральный (*per os*), сублингуальный (*sublingua*), трансбуккальный (защечный), ректальный (*per rectum*).

2. Парентеральные пути введения: инъекционный, ингаляционный, внутривенный, трансдермальный или накожный.

Для терапии болевого синдрома НПВП используются в формах, позволяющих назначать их энтерально и парентерально, что не только дает клинический эффект, но и повышает приверженность пациента к лечению. Важно помнить, что болезнь – это процесс, всегда эволюционирующий во времени [8]. Стандартным подходом к лечению пациента в остром периоде является режим скорейшего обезболивания. Доказавшей в многочисленных клинических исследованиях эффективность и относительную безопасность является молекула мелоксикама [9–11]. На сегодняшний день мелоксикам является одним из наиболее полно изученных, в т. ч. с позиций доказательной медицины, ЦОГ-2-селективных НПВП. В библиотеке Кокрейна имеются данные 99 клинических исследований по мелоксикаму [12]. Будучи типичным представителем группы НПВП, мелоксикам оказывает противовоспалительное, анальгетическое и ан-

типиретическое (в меньшей степени) действие. В первую очередь рекомендован к применению в составе комплексной терапии дегенеративно-дистрофических заболеваний опорно-двигательного аппарата [13]. Мелоксикам отвечает основному требованию терапии – быстро купирует болевой синдром, при этом отличается хорошей переносимостью и безопасностью.

Схема терапии боли в спине предусматривает возможность последовательного перехода от инъекционных форм к таблетированным, а также использование форм для наружного применения (ступенчатая терапия боли). В частности, препарат **Амелотекс** (ЗАО «Фарм-Фирма «Сотекс», Россия) в соответствии с инструкцией предполагает возможность назначения ЛС в нескольких формах: инъекции, таблетки, гель – в дозе 1 г для наружного применения 1%.

Амелотекс (МНН – мелоксикам) относится к классу оксикамов, производных энолиевой кислоты. Обладает относительной селективностью в отношении ингибирования ферментативной активности ЦОГ-2, чем обуславливает эффект подавления синтеза провоспалительных простагландинов в зоне воспаления в большей степени, чем физиологических простагландинов [14, 15]. Раствор для внутримышечного введения содержит активное вещество мелоксикам в дозе 15 мг, таблетированная форма – в дозе 7,5 и 15 мг, гель для наружного применения 1%. Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования, на прогрессирование заболевания не влияет. Возможность наружного использования в качестве местной терапии при болях в спине, обусловленных в т. ч. артрозом фасеточных суставов, миофасциальным болевым синдромом с повреждением и активными триггерными зонами в мышечном и связочном аппаратах позвоночника, делает эту форму крайне привлекательной. Локальная терапия препаратом Амелотекс гель позволяет снизить частоту и тяжесть системных побочных реакций, что особенно важно у лиц пожилого возраста, пациентов с коморбидными состояниями. Как правило, Амелотекс (мелоксикам) не вызывает побочных эффектов, большинство пациентов хорошо переносит лечение.

Фармакокоррекция боли в спине должна быть комбинированной, учитывать вклад всех возможных патофизиологических механизмов: ноцицептивного, нейропатического и психогенного. Поэтому использование в комплексной терапии в виде комбинации НПВП и препаратов, относящихся к группе витаминов, с учетом механизмов и мишеней действия ЛС является оправданным. **Витамины** в виде ЛС в клинической практике используются для лечения специфических состояний витаминной недостаточности или при несбалансированной диете. В неврологической практике активное использование витаминов, особенно группы В, обусловлено необходимостью их включения в качестве компонентов нервной ткани, в первую очередь миелина. Каждый из витаминов группы В выполняет свою уникальную функцию в биохимических процессах. Так, на сегодняшний день совершенно очевидно, что биологическая роль витамина В₁ определена в первую очередь его участием в составе как

минимум трех ферментов и ферментных комплексов: в составе пируват- и α -кетоглутаратдегидрогеназных комплексов участвует в окислительном декарбоксилировании пирувата и α -кетоглутарата; в составе транскетолазы – в пентозофосфатном пути превращения углеводов [16]. Клинически описаны специфические признаки недостаточности витамина В₁, проявляющиеся развитием полиневрита, в основе которого лежат дегенеративные изменения нервной ткани. Тиамин необходим также для обмена ацетилхолина – передатчика нервного возбуждения [17]. Тиамин контролирует транспорт Na⁺ через мембрану нейрона. Факт развития тяжелых параличей при тиаминовой недостаточности свидетельствует об особой роли тиамина для нервной клетки.

Все формы витамина В₆ используются в биохимических процессах синтеза коферментов: пиридоксальфосфата и пиридоксаминфосфата. Они в свою очередь играют ключевую роль в специфических реакциях метаболизма отдельных аминокислот: серина, треонина, триптофана, серосодержащих аминокислот, а также в синтезе гемма [16]. У детей недостаток витамина В₆ имеет свои клинические проявления, обусловленные в первую очередь недостатком тормозных влияний медиатора ГАМК [16], такие как повышенная возбудимость, эмоциональная лабильность, вегетативная неустойчивость вплоть до развития периодических судорог. Были проведены исследования пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, в частности с ревматоидным артритом, в которых продемонстрировано снижение концентрации витамина В₆ в сыворотке крови. С учетом выявленных корреляционных связей между степенью прогрессирования двигательного дефекта и уровнем концентрации витамина В₆ в сыворотке крови было сделано заключение о необходимой коррекции дефицита данного витамина. В схемах лечения сочли целесообразным дополнительно использовать пиридоксин по 50 мг/сут в течение 30 дней [18].

Уникальная функция витамина В₁₂ связана с тем, что он в организме служит источником образования двух коферментов: метилкобаламина в цитоплазме и дезоксиаденозилкобаламина – в митохондриях. При недостатке витамина В₁₂ развиваются тяжелые заболевания крови, в первую очередь мегалобластная анемия, а также специфические расстройства со стороны нервной системы. В тяжелых случаях гиповитаминоза появляются признаки фуникулярного миелоза с характерными чувствительными, моторными нарушениями, изменениями функции тазовых органов (мочевого пузыря, кишечника) [17].

Биологическая роль витаминов на сегодняшний день очевидна, их участие в биохимических процессах в тканях и клетках, в т. ч. нервной системы, доказано. В связи с этим использование комбинированных ЛС, в состав которых включены витамины группы В, для пациентов с болью в спине является фармакологически обоснованным.

Комбинированным лекарственным средством, в состав которого входят витамины группы В, является препарат **КомплигамВ**. В соответствии с инструкцией, данное ЛС имеет достаточно широкий спектр зарегистрированных показаний в качестве патогенетического

и симптоматического средства при лечении синдромов и заболеваний нервной системы различного происхождения, таких как:

- нейропатия и полинейропатия, в т. ч. диабетическая, алкогольная;
- неврит и полиневрит, в т. ч. ретробульбарный неврит;
- периферические парезы, в т. ч. лицевого нерва;
- невралгия, в т. ч. тройничного и межреберных нервов;
- болевой синдром (корешковый, миалгия);
- ночные мышечные судороги, особенно у лиц старших возрастных групп;
- плексопатии, ганглиониты (включая опоясывающий герпес);
- неврологические проявления остеохондроза позвоночника (радикулопатия, люмбоишалгия, мышечно-тонические синдромы).

Способ применения и дозы препарата КомплигамВ у пациентов с болью в спине: с в/м введения 2 мл препарата ежедневно, в течение 5–10 дней совместно с НПВП.

Заключение

Проблема безопасности лекарственной терапии является в настоящее время крайне актуальной. Выбор НПВП для пациента с болью в спине должен делаться с учетом соотношения максимальной клинической эффективности и минимально возможного риска побочных действий. Совместное применение разных МНН НПВП крайне нежелательно, т. к. приводит к суммированию побочных эффектов и снижению безопасности лекарственной терапии. В случае необходимости длительного использования НПВП или сочетания различных путей введения целесообразно использовать тот лекарственный препарат, который представлен в разных лекарственных формах. В частности, препарат **Амелотекс** имеется в виде инъекций, таблеток и геля, что существенным образом облегчает подбор ЛС для пациентов с болью в спине. Комбинирование с препаратами, содержащими витамины группы В, частности **КомплигамВ**, позволяет проводить фармакокоррекцию с учетом различных патофизиологических механизмов: ноцицептивного, нейропатического, в основе которых лежит повреждение нервной ткани (первичное или вторичное) у пациентов с болью в спине.

Литература

1. Белоусов Ю.Б., Кукес В.Г., Лепяхин В.К., Петров В.И. Клиническая фармакология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 976 с.
2. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). М.: Анко, 2000. 263 с.
3. Lee T., Bartle B., Weiss K. Impact of NSAIDs on mortality and the effect of preexisting coronary artery disease in US veterans // *Am. J. Med.* 2007. Vol. 120 (1). P. 98–104.
4. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И., Гехт А.Б. Неврология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 1040 с.
5. Подчуфарова Е.В., Яню Н.Н. Боль в спине: руководство. М., 2013. 368 с.
6. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств. М.: Литтерра, 2005. 288 с.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Амиксин – индукция интерферонов альфа, бета, гамма и лямбда в сыворотке крови и легочной ткани

С.С. Григорян¹, Е.И. Исаева¹, В.В. Бакалов¹, Е.А. Осипова²,
А.Ю. Бевз², И.В. Простяков³, С.А. Надоров³

¹ ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва

² ПАО «ОТСфарм», Москва

³ ОАО «Фармстандарт», Москва

Введение

Амиксин (тилорон) – низкомолекулярный синтетический индуктор синтеза интерферона (ИФН), относится к классу флуоренонов. Его ИФН-индуцирующая способность при пероральном введении была впервые установлена в 1970 г. G.D. Mayer, R.F. Kruger [1]. Амиксин является наиболее изученным препаратом среди имеющихся сегодня на фармацевтическом рынке индукторов ИФН. Более чем 30-летний опыт клинического применения свидетельствует о его безопасности и эффективности при широком круге заболеваний инфекционного и неинфекционного генеза [2]. Несмотря на разнообразие генетического материала вирусов, Амиксин, так же как ИФН, подавляет фундаментальные процессы их репродукции на стадиях, обязательных для всех вирусов: блокирует адсорбцию вирусов, синтез вирус-специфических белков и сборку зрелых вирусных частиц, распознавая и дискриминируя вирусные информационные РНК от клеточных, подавляет внутриклеточное размножение вирусов. Именно поэтому к действию Амиксина чувствительны практически все РНК- или ДНК-содержащие вирусы [3, 4].

Семейство ИФН является ключевым компонентом врожденного и адаптивного иммунитета, обеспечивающего первую линию защиты организма от различных инфекционных агентов [5].

В настоящее время идентифицированы 3 типа ИФН:

1. **ИФН 1-го типа, включающие прежде всего ИФН - α , - β** , которые в той или иной степени продуцируются всеми ядерными клетками, оказывают прямое противовирусное действие на репликацию вирусов в инфицированных клетках, предупреждают инфицирование окружающих и, активируя каскад противовирусных сигнальных путей, включают врожденный иммунитет и способствуют развитию соответствующих адаптивных иммунных ответов [6, 7].

2. **ИФН 2-го типа – ИФН- γ** , который продуцируется различными субпопуляциями Т-лимфоцитов и естественных киллеров – NK, регулируя гомеостаз в лимфоузлах и очагах инфекции, вызывает стимуляцию и обеспечивает функциональную эффективность специфического адаптивного иммунитета [8].

3. Недавно открытый **3-й тип ИФН (ИФН- λ)** представлен ИФН – $\lambda 1$, $\lambda 2$, $\lambda 3$ (известными также как интерлейкин IL-29, IL-28A и IL28B), функционально тесно связан с ИФН 1-го типа, экспрессия рецепторов которых, однако, определяется на узком спектре клеток, ограничивая ответ на ИФН 3-го типа [9]. Мишенью ИФН- λ являются, прежде всего, эпителиальные клетки дыхательных путей и легких, желудочно-кишечного тракта, половых органов, кожи, гепатоциты печени, РМВС и плазмоцитарные дендритные клетки [10–13]. Антивирусное действие ИФН 3-го типа дополняет и, более того, преобладает над таковым ИФН 1-го типа во входных воротах инфекции и не вызывает характерных для ИФН 1-го типа системных побочных эффектов [14].

Все 3 типа ИФН выполняют роль первой линии защиты организма не только при вирусных, но и бактериальных и паразитарных заболеваниях [15, 16]. Важно отметить, что ИФН продуцируются не только при различной инфекционной патологии, но и под действием ряда высоко- и низкомолекулярных соединений – индукторов ИФН [3, 4].

Известно, что Амиксин стимулирует выработку в организме эндогенных ИФН, которые в ранних исследованиях тестировались биологическим методом – по противовирусному действию – и были отнесены к ИФН - α , - β (1-й тип) и - γ (2-й тип) [2, 3]. Хотя первой мишенью контакта и воздействия Амиксина является желудочно-кишечный тракт, где ведущую роль в продукции ИФН выполняют ассоциированные с тонким кишечником лимфоидные образования – GALT (gut associated lymphoid tissue) – пейеровы бляшки, иммунокомпетентные клетки кишечника обладают уникальной способностью к миграции, и потому их стимуляция вызывает активацию иммунной системы не только желудочно-кишечного, но и легочного, урогенитального трактов и системного иммунитета [17]. Амиксин вызывает длительную циркуляцию в крови терапевтических доз ИФН, которые предотвращают инфицирование незараженных клеток и создают барьерное антивирусное состояние. Максимальная продукция ИФН в крови у людей после четырехкратного еженедельного приема Амиксина достигает в среднем 64–128 ед/мл и сохраняется до 8-й нед. включительно [18].

Для оптимизации клинического применения индуктора ИФН Амиксина представлялось целесообразным в

рамках доклинического исследования, в строго контролируемых лабораторных условиях, основанных на принципах доказательной медицины, идентифицировать и провести сравнительное изучение индукции препаратом Амиксин ИФН - α (1-й тип), - β (1-й тип), - γ (2-й тип) и - λ (3-й тип) в сыворотке крови и легочной ткани экспериментальных животных с использованием современных методов определения типовой принадлежности индуцируемых ИФН. Также определить последовательность их продукции, продолжительность аккумуляции и установить зависимость динамики индукции – продукции ИФН 1-го, 2-го и 3-го типов в сыворотке и легочной ткани от дозы вводимого препарата. Подобные исследования препарата Амиксин ранее не проводились.

Цель настоящего исследования – идентифицировать на молекулярном уровне экспериментальные данные по индукции ИФН - α и - β (1-й тип), - γ (2-й тип) и - λ (3-й тип) в сыворотке крови и легочной ткани мышей препаратом **Амиксин**[®] (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг (ОАО «Фармстандарт-Томскхимфарм», Россия)) при его однократном пероральном (внутрижелудочном) введении в 3-х дозах: 20, 40, 400 мг/кг, рассчитанных эквивалентно разовой, максимальной суточной и 10-кратной суточной дозам для человека [19] и оценить динамику продукции ИФН - α , - β , - γ и - λ 2/3 в сыворотке и легочной ткани мышей под действием препарата Амиксин в 3-х различных дозах в течение 120 ч, в 9 сроках исследований (0 ч, 4 ч, 8 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч, 72 ч, 96 ч, 120 ч).

Материалы и методы

Дизайн исследований

Исследования проводились в 2 этапа. Первый этап – в Институте органического синтеза Латвии (г. Рига), включал исследование динамики индукции и продукции ИФН - α , - β , - γ и - λ препаратом Амиксин в дозах 40 и 400 мг/кг в сыворотке крови мышей в течение 120 ч.

Второй этап – в лаборатории индукторов интерферона ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России (г. Москва), включал исследование динамики индукции и продукции ИФН - α и - λ препаратом Амиксин в дозах 20, 40 и 400 мг/кг в легочной ткани мышей в течение 120 ч.

Животные

На первом этапе использовались самки 55 мышей линии CBA/CaOlaHsd весом 19–30 г, полученные из вивария Harlan Laboratories, Нидерланды.

На втором этапе – самки 85 мышей линии CBA/CaOlaHsd весом 18–20 г, полученные из питомника «Андреевка» (ФГБУ «НЦБМТ» РАМН).

Содержание животных

Содержание, питание и уход за животными в ходе эксперимента осуществлялись в соответствии с требованиями «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных», Приказ Минздравсоцразвития РФ от 23 августа 2010 г. № 708н. Этические

принципы обращения с лабораторными животными соблюдались в соответствии с European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS No.123. Перед исследованием животные подвергались 5-дневному карантину.

Исследуемый препарат

Амиксин[®] (тилорон) – лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг, ОАО «Фармстандарт-Томскхимфарм» (634009, Россия, г. Томск).

Процедура введения препарата

Исследуемый препарат растворяли в стерильной дистиллированной воде в концентрациях, соответствующих вводимым дозам: 20, 40, 400 мг/кг. Экспериментальные животные распределялись на 2 или 3 группы, соответственно этапу исследований и дозам вводимого препарата. Подбор животных в группы осуществлялся методом случайной выборки. Каждая доза препарата Амиксин вводилась мышам однократно перорально (внутрижелудочно) в объеме 50 мкл специальными дозированными зондами размерами, соответствующими физиологической длине пищевода экспериментальных мышей. На каждый срок исследования использовались по 3 мыши.

Получение образцов сыворотки и суспензии легочной ткани мышей

Мышей выдерживали под легким эфирным наркозом до исчезновения ноцицептивных рефлексов. Забор крови проводили методом декапитации в стерильных условиях. Образцы крови, полученные в каждый срок исследования, состояли из пула (смеси) крови от 3 мышей в объеме 3 мл (по 1 мл от каждой особи), из которого после центрифугирования в режиме 5000 об/мин 15 мин отбирали надосадочную сыворотку в объеме 1,0 мл в стерильные пробирки типа Эппендорф. Сыворотки крови мышей, соответствующие каждому сроку забора, разделяли на аликвоты по 0,3 мл в 3 стерильные пробирки Эппендорф, каждую из которых хранили при t -70°C до проведения соответствующего иммуноферментного анализа (ИФА). Для получения суспензии легочной ткани обескровленных мышей фиксировали на специальных парафиновых подложках, в асептических условиях вскрывалась грудная клетка, изолировались и извлекались легкие (правое и левое), которые последовательно трехкратно промывали в буфере Hepar и питательной среде № 199, взвешивали и размельчали сначала в ступке, а затем в специальном гомогенизаторе. Все процедуры проводились в кратчайшие сроки и на холоде. Разрушение клеток ткани легкого достигалось трехкратным замораживанием и оттаиванием. Готовилась 10% суспензия гомогената в питательной среде № 199. Супернатанты суспензии гомогената легочной ткани после низкоскоростного центрифугирования (при 1600 g в течение 30 мин) отбирали и замораживали при -70°C до последующего исследования методом ИФА.

Определение ИФН альфа, бета, гамма и лямбда в сыворотке и легочной ткани мышей

Содержание ИФН - α , - β , - γ и - $\lambda 2/3$ в пробах сыворотки и супернатантов 10% суспензии гомогенатов легочной ткани мышей определялось в 9 временных сроках (0 ч, 4 ч, 8 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч, 72 ч, 96 ч, 120 ч – 3 мыши в каждый срок) после однократного перорального (внутрижелудочного) введения Амиксина в дозах 20, 40, 400 мг/кг.

Количественное содержание ИФН - α , - β , - γ и - $\lambda 2/3$ (IL-28A/B) в сыворотке крови и надосадочной жидкости 10% суспензии легочной ткани с последующим пересчетом на 1 мл и 1 мг легочной ткани, соответственно, определялось методом ИФА с использованием следующих коммерческих тест-систем согласно инструкции производителя:

- Mouse Interferon Alpha ELISA Kit; R & D Systems; США.
- Mouse IFN- β ELISA Kit; PBL Interferon Source; США.
- Mouse IFN- γ ELISA Kit; R&D Systems Europe LTD; Великобритания.
- DuoSet® ELISA; Mouse IL-28A/B (IFN- $\lambda 2/3$) Kit; R&D Systems; США.

Расчет оптической плотности исследуемых проб проводили на спектрофотометре – ридере Anthos Labtec с использованием вошера и шейкера (Instruments GmbH, Austria) с последующей обработкой и преобразованием данных оптической плотности в пикограммы в

мл и мг (пкг/мл и пкг/ мг) по компьютерной программе Software ADAP. Все исследования проводили в 2-х повторях.

Статистическая обработка

Результаты подвергались статистической обработке путем расчета среднего арифметического значения (M) и стандартной ошибки к нему ($\pm\sigma$). Оценка статистической значимости различий при межгрупповых сравнениях производилась по двустороннему t-критерию Стьюдента для независимых групп. Для статистических расчетов использовалась компьютерная программа Microsoft Excel 2009.

Результаты исследований

Индукция интерферонов альфа, бета, гамма и лямбда в сыворотке крови мышей препаратом Амиксин

Однократное пероральное введение Амиксина в дозах 40 и 400 мг/кг вызывало дозозависимую индукцию и продукцию ИФН - α и - $\lambda 2/3$ в сыворотке крови мышей, максимальное содержание которых через 24 ч после введения препарата в дозе 40 мг/кг составляло $176\pm 1,0$ и $398\pm 12,0$ пкг/мл, а в дозе 400 мг/кг – 1337 ± 93 и 2231 ± 93 пкг/мл соответственно. Уровень продукции ИФН- $\lambda 2/3$ в сыворотке крови мышей под действием Амиксина в дозе 40 и 400 мг/кг в этот срок значительно



ПРОСТУДЕ И ГРИППУ
ОТВЕТ ОДИН –

АМИКСИН®

ДЕЙСТВУЕТ БЫСТРО – ЗА 24 ЧАСА*
НА КУРС ВСЕГО 6 ТАБЛЕТОК

*Действие препарата основано на индукции выработки организмом человека эндогенных интерферонов

(в 7,5 и 5,6 раза соответственно) превышал таковой ИФН- α (рис. 1).

Сопоставимая динамика определялась в индукции под действием Амиксина и накоплении в крови ИФН- β и - γ , максимальный уровень которых достигался также через 24 ч после однократного введения препарата. Однако количественное содержание ИФН- β и - γ в сыворотке крови экспериментальных животных на пике продукции тестировалось на более низком уровне, чем таковое ИФН- α и - λ 2/3. При дозе Амиксина 40 мг/кг максимальный уровень синтеза ИФН- β , как и ИФН- γ , в крови определялся на уровне фоновых терапевтических значений (8,1 \pm 4,3 и 4,4 \pm 1,2 пкг/мл соответственно). При дозе 400 мг/кг максимальные количества ИФН- β и - γ через 24 ч после введения препарата увеличивались в среднем в 10 раз относительно дозы 40 мг/кг, а относительно контроля – в 110 и 46 раз соответственно (рис. 2).

По совокупности результатов, представленных на рисунках 1 и 2, однократное пероральное введение Амиксина в дозах 40 и 400 мг/кг вызывало индукцию в сыворотке крови экспериментальных животных всех типов: - α , - β , - γ , - λ , но количественное содержание ИФН- λ и - α превосходило таковое ИФН- β и - γ в среднем в 10 раз.

Индукция интерферона альфа и лямбда в легочной ткани мышей препаратом Амиксин

По результатам первого этапа исследований были установлены индукция Амиксином всех 3-х типов ИФН в

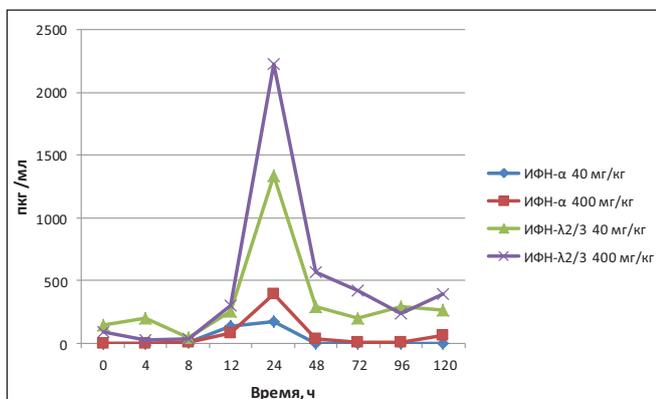


Рис. 1. Динамика индукции ИФН- α и ИФН- λ 2/3 в сыворотке крови мышей препаратом Амиксин в дозах 40 и 400 мг/кг

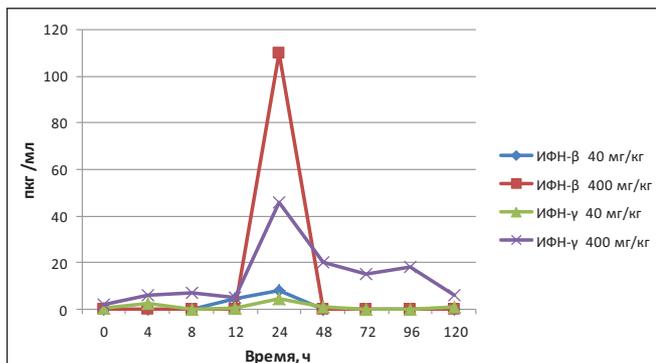


Рис. 2. Динамика индукции ИФН- β и ИФН- γ в сыворотке крови мышей препаратом Амиксин в дозах 40 и 400 мг/кг

сыворотке крови мышей и преобладание в ней продукции ИФН- α и - λ 2/3, на втором этапе исследований – более детально изучена динамика локальной продукции ИФН- α и - λ 2/3 в легочной ткани мышей при введении препарата в 3-х дозах: 20, 40 и 400 мг/кг.

Инициация индукции ИФН- α в легочной ткани мышей выражалась в двухкратном повышении через 24 ч после введения Амиксина в дозе 400 мг/кг среднестатистических значений его выработки относительно нулевой точки, а максимальные количества (1125 пкг/мг) синтезировались и аккумулировались только через 48 ч после индукции той же дозой препарата (рис. 3).

Низкая доза препарата также вызывала двухкратное повышение содержания ИФН- α по сравнению с контролем через 96 ч после его введения. Увеличение дозы вводимого препарата до 40 мг/кг сопровождалось сокращением срока индукции максимальных количеств ИФН- α в легочной ткани мышей к 48 ч (595,0 пкг/мг), причем в течение последующих 24 ч синтез ИФН- α сохранялся на уровне 335,0 пкг/мг.

В целом, под действием различных доз Амиксина в легочной ткани мышей определялась дозозависимая, но более поздняя, относительно таковой в сыворотке крови, продукция ИФН- α (рис. 3).

Амиксин в возрастающих от 20 до 400 мг/кг дозах вызывал также индукцию продукции в легочной ткани мышей ИФН- λ , среднестатистические значения количественного содержания которого на пике продукции составляли от 675,0 до 1547,5 пкг/мг соответственно.

Из данных, представленных на рисунке 4, следует, что через 48 ч после введения Амиксина в низкой дозе – 20 мг/кг – в легочной ткани мышей определялось шестикратное повышение содержания ИФН- λ 2/3 относительно контроля в нулевой точке. Увеличение дозы препарата до 40 мг/кг повышало содержание в легочной ткани мышей ИФН- λ 2/3 до 1405,0 пкг/мг и сокращало срок индукции его максимальной продукции на 24 ч относительно низкой дозы. Иными словами, двухкратное увеличение дозы однократно вводимого Амиксина приводило к пропорциональному двухкратному повышению количества синтезированного ИФН- λ 2/3 и обратно пропорциональному двухкратному сокращению срока достижения пика его продукции. Максимальная доза препарата – 400 мг/кг – смещала пик индукции ИФН- λ 2/3 в легочной ткани мышей к 12 ч, а уровень его продукции

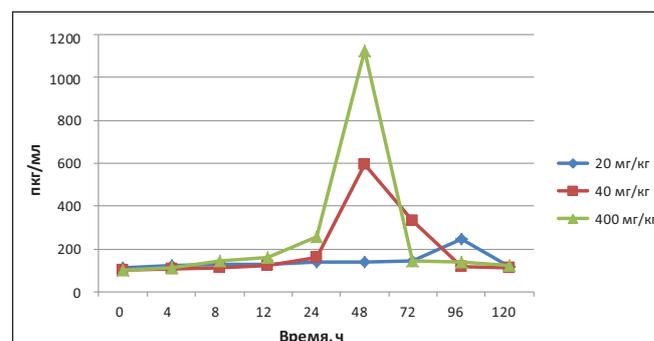


Рис. 3. Динамика индукции ИФН- α в легочной ткани мышей препаратом Амиксин в дозах 20, 40 и 400 мг/кг

достигал 1547,5 пкг/мг. При использовании Амиксина в дозах 20 и 40 мг/кг продолжительность синтеза ИФН- λ 2/3 относительно нулевой точки и его аккумуляции в легочной ткани экспериментальных животных составляла 96 и 72 ч соответственно. Максимальная доза препарата – 400 мг/кг – вызывала более быстрый (12 ч) и значительный подъем продукции ИФН- λ 2/3 (1547,5 пкг/мг), который сохранялся на достаточном уровне (347,5 пкг/мг) относительно контроля до 24 ч включительно.

Таким образом, динамика продукции ИФН- λ 2/3 в легочной ткани мышей показала, что увеличение однократной пероральной дозы препарата Амиксин сокращает срок достижения пика продукции ИФН- λ 2/3. В дозах 20, 40 и 400 мг/кг максимальный синтез ИФН- λ 2/3 в легочной ткани тестируется соответственно через 48, 24 и 12 ч после введения препарата. Причем двукратное повышение дозы Амиксина с 20 до 40 мг/кг вызывает более чем двукратное увеличение количества синтезированного в легочной ткани ИФН- λ 2/3 на пике его максимальной продукции – с $675,0 \pm 5,94$ до $1405,0 \pm 9,86$ пкг/мг соответственно. При последующем 10-кратном повышении дозы препарата с 40 до 400 мг/кг срок достижения максимальной продукции сокращается до 12 ч, но уровень его продукции практически сохраняется на уровне, достигнутом введением в дозе 40 мг/кг через 24 ч – $1547,5 \pm 3,70$ и $1405,0 \pm 9,86$ пкг/мг соответственно (рис. 4).

Сравнительная характеристика динамики продукции интерферонов альфа и лямбда в сыворотке и легочной ткани мышей препаратом Амиксин

Сравнительный анализ результатов индукции ИФН- α в сыворотке крови и легочной ткани мышей препаратом Амиксин в дозе 400 мг/кг показал значительное количественное преобладание его продукции (в 2,8 раза) в легочной ткани относительно таковой в сыворотке крови экспериментальных животных. Однако пик продукции ИФН- α в сыворотке крови определялся через 24 ч после однократного введения препарата, максимальная продукция ИФН- α в легочной ткани мышей тестировалась только через 48 ч. Иными словами, продукция ИФН- α под действием Амиксина определялась последователь-

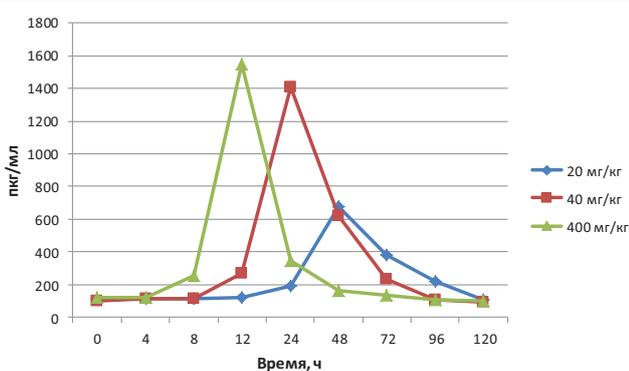


Рис. 4. Динамика индукции ИФН- λ 2/3 в легочной ткани мышей препаратом Амиксин в дозах 20, 40 и 400 мг/кг

но сначала в сыворотке крови (через 24 ч после введения), а затем в легочной ткани (через 48 ч после введения), но в значительно большем количестве (рис. 5).

Максимальный уровень продукции ИФН- λ 2/3 в легочной ткани мышей под действием Амиксина в дозе 400 мг/кг достигался через 12 ч после введения препарата и составлял $1547,5 \pm 3,70$ пкг/мг, а пик его продукции в сыворотке крови тестировался через 24 ч после введения препарата и составлял 2231 ± 93 пкг/мл, что превышало содержание ИФН- λ 2/3 в легочной ткани на пике его продукции в 1,4 раза. Иными словами, продукция ИФН- λ 2/3 в легочной ткани опережала по сроку достижения максимального синтеза таковую в сыворотке крови мышей, но определялась на более низком уровне (рис. 6).

Таким образом, индукция и продукция ИФН- α в сыворотке крови опережает во времени таковую в легочной ткани на 24 ч, но на пике продукции значительно уступает по количественному содержанию (в 2,8 раза). А индукция и продукция ИФН- λ 2/3 в легочной ткани опережает по времени таковую в сыворотке крови мышей на 12 ч, но на пике продукции количественно тестируется на более низком уровне, чем в сыворотке крови мышей (в 1,4 раза) (рис. 6).

Сравнительный анализ результатов индукции ИФН- α и - λ 2/3 в сыворотке крови мышей под действием однократной дозы Амиксина 400 мг/кг показал, что срок достижения их максимальной продукции совпадает и определяется через 24 ч после введения препарата. Однако количественное содержание в крови ИФН- λ 2/3 на пике его продукции в 5,6 раза превышает таковое

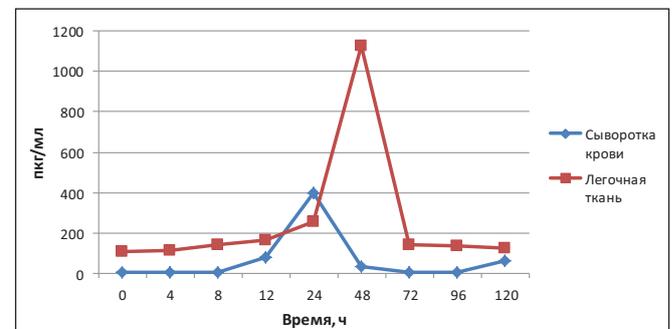


Рис. 5. Динамика индукции ИФН- α в сыворотке крови и легочной ткани мышей препаратом Амиксин в дозе 400 мг/кг

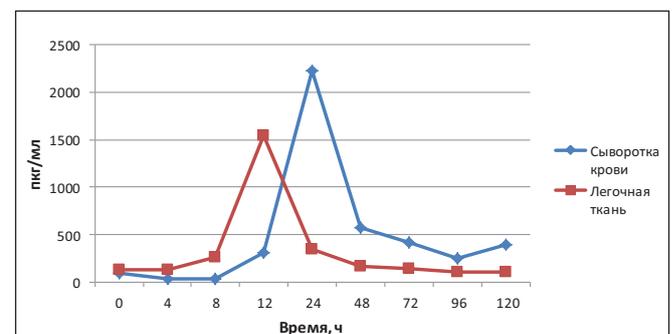


Рис. 6. Динамика индукции ИФН- λ 2/3 в сыворотке крови и легочной ткани мышей препаратом Амиксин в дозе 400 мг/кг

ИФН- α (2231 ± 93 и 398 ± 12 пкг/мл соответственно) (рис. 7).

В легочной ткани мышей максимальный синтез ИФН- λ 2/3 под действием Амиксина в той же дозе опережает по времени синтез ИФН- α на 36 ч и превосходит его количественно в 1,4 раза ($1547 \pm 3,0$ и $1125,0 \pm 14,43$ пкг/мг соответственно) (рис. 8).

Обсуждение результатов исследований

По суммарным результатам проведенных исследований и их сравнительного анализа, препарат Амиксин в дозе 40 мг/кг (эквивалентной суточной дозе для человека) вызывает пролонгированную системную индукцию и продукцию ИФН- α , - β , - γ и - λ в сыворотке крови, максимальный уровень которых определяется уже через 24 ч после его введения, а фоновые значения сохраняются до 120 ч (5 сут) включительно. Одновременно Амиксин в дозе 40 мг/кг индуцирует пролонгированную локальную продукцию ИФН - λ и - α в легочной ткани экспериментальных животных, максимальный уровень которых тестируется соответственно через 24 и 48 ч после введения препарата и также сохраняется в терапевтических значениях до 96 и 120 ч включительно.

Динамика аккумуляции ИФН - α , - β , - γ и - λ в крови при использовании препарата Амиксин в дозе 400 мг/кг (эквивалентной курсовой для людей) повторяет таковую в дозе 40 мг/кг, но количественные показатели ИФН- α и - λ , синтезированных на пике продукции, увеличиваются в среднем в 2 раза, а ИФН- β и - γ – в 10 раз и сохраняют-

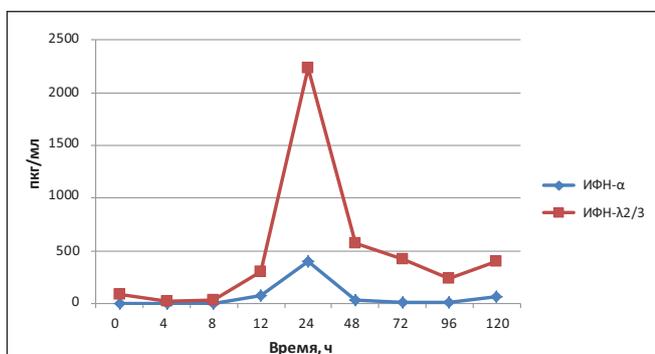


Рис. 7. Динамика индукции ИФН- α и ИФН- λ 2/3 в сыворотке крови мышей препаратом Амиксин в дозе 400 мг/кг

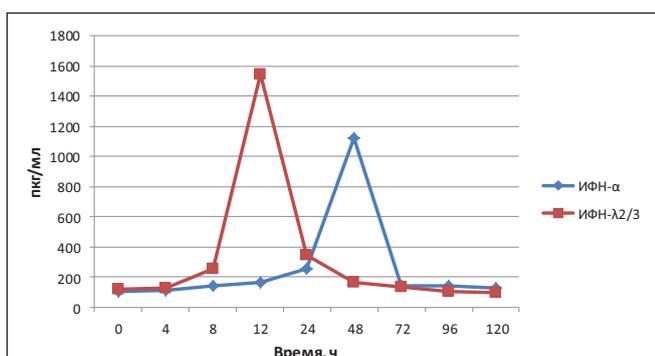


Рис. 8. Динамика индукции ИФН- α и ИФН- λ 2/3 в легочной ткани мышей препаратом Амиксин в дозе 400 мг/кг

ся на уровне терапевтических значений в течение 120 ч. Максимальная локальная продукция ИФН- α в легочной ткани мышей под действием Амиксина в дозе 400 мг/кг определяется через 48 ч, а синтез максимальных количеств ИФН- λ 2/3 увеличивается и ускоряется на 36 ч, опережая максимальную продукцию ИФН- α в легочной ткани при дозе препарата 400 мг/кг. В последующие сроки исследования – до 120 ч включительно, в легочной ткани экспериментальных животных определяется локальная продукция терапевтических количеств как ИФН- α , так и ИФН- λ .

Таким образом, однократный прием препарата Амиксин в дозе, эквивалентной суточной дозе для человека, в течение первых 24 ч включает синтез ИФН 1-го, 2-го и 3-го типов в крови и легочной ткани мышей. Повторные приемы Амиксина в указанной дозе (суммарно соответствующей курсовой дозе для человека) с интервалом 48 ч позволяют избежать характерного для индукторов ИФН феномена гипореактивности и обеспечивают постоянную максимальную выработку всех типов ИФН в крови и дополнительно – локальную в легочной ткани. Следует отметить также, что хотя по результатам исследований максимальная продукция ИФН- α и - λ 2/3 в сыворотке крови мышей под действием Амиксина в дозах 40 и 400 мг/кг тестируется одновременно – через 24 ч, количественные показатели продукции ИФН- λ 2/3 превышают таковые ИФН- α в 7,6 и 5,6 раза соответственно. В легочной ткани мышей также всегда тестируется большее содержание ИФН- λ 2/3, сроки достижения которого опережают таковое ИФН- α на 24 и 36 ч соответственно. Такая последовательность системной и локальной продукции ИФН- α и - λ в сыворотке крови и легочной ткани указывает на взаимно индуцирующий характер их взаимодействия, когда предварительно синтезированный в большем количестве ИФН- λ 2/3 способствует и/или стимулирует индукцию и продукцию ИФН- α , и наоборот. Известно, что ИФН- α и - λ имеют общий механизм регуляции продукции и обладают взаимно индуцирующим действием [20–22].

Многочисленными исследованиями последних лет установлено также, что различные штаммы вируса гриппа А, в т. ч. высокопатогенный штамм H1N1 (2009 г.), обладают повышенной чувствительностью к ИФН- α и - λ [11, 15, 23, 29], преобладающая продукция которых определяется и в проведенных нами исследованиях. Индуцированные препаратом Амиксин плюрипотентные молекулы ИФН 1-го, 2-го и 3-го типов могут оказывать как системное действие на организм в целом, так и, что особенно важно, адресное противовирусное действие на орган-мишень не только при гриппе, но и при других ОРВИ и выполняют ключевую роль в повышении барьерной защитной функции легочной ткани [12, 24–28, 30]. По последним научным публикациям, при инфицировании вирусом гриппа А вирус-индуцированный ИФН- λ в легочной ткани мышей также преобладает над продукцией ИФН- α [11, 12, 23], что указывает на его доминантную, защитную роль в очагах поражения гриппозной инфекцией. Корреляция результатов действия различных доз препарата Амиксин в условиях отсутствия инфицирования с аналогичными данными под действием виру-

са гриппа А связана, вероятно, со сходством механизмов продукции ИФН- α и - λ , индуцированных вирусом и препаратом Амиксин, что в свою очередь является научным обоснованием профилактического и лечебного эффектов препарата, направленных на повышение противовирусной защиты входных ворот, органов-мишеней и организма в целом как при гриппозной, так и других острых респираторных вирусных инфекциях. Не исключено также, что подобный механизм преобладания индукции Амиксином локальной продукции ИФН- α и - λ , и особенно ИФН- λ , в воротах инфекции и органах-мишенях, может быть актуален при вирусных инфекциях кишечного и урогенитального трактов. Ведущая защитная роль локальной продукции ИФН- λ описана, в частности, при ротавирусной и генитальной герпетической инфекциях [10, 11, 14], тем более что ранее, в исследованиях кинетики синтеза под действием Амиксина ИФН в органах и тканях, также установлена опережающая во времени и количественно его продукция в последовательности: кишечник – печень – легкие – кровь [3, 17].

Заключение

В настоящей работе, впервые в строго контролируемых лабораторных условиях, соответствующих принципам доказательной медицины, идентифицированы все известные 3 типа ИФН, которые индуцируются препаратом Амиксин в крови и легочной ткани, подробно изучена динамика, последовательность и профиль их системной и локальной продукции. Согласно результатам проведенных исследований, препарат Амиксин является быстродействующим в первые 24 ч противовирусным средством эндогенной пролонгированной стимуляции выработки ИФН 1-го, 2-го и 3-го типов в крови и ИФН 1-го и 3-го типов в легочной ткани, которые в совокупности активируют собственные защитные силы легких и организма в целом, что свидетельствует о возможности профилактического применения препарата для предотвращения повторных ОРВИ. Преобладание аккумуляции ИФН- α и - λ в крови и, что особенно важно, ИФН- λ в легких, указывающее на его доминирующую роль в защите легочной ткани – ворот респираторной инфекции различного генеза, свидетельствует, что препарат Амиксин может и должен быть использован с лечебной целью как на ранних, так и на поздних стадиях развития ОРВИ для противовирусной защиты первой линии воздействия возбудителя на орган-мишень при ОРВИ. Многократное профилактическое или лечебное применение препарата Амиксин с минимальным интервалом 48 ч позволит ускорить и увеличить продукцию ИФН и избежать развития феномена гипореактивности.

Таким образом, на сегодняшний день препарат Амиксин является единственным среди зарегистрированных в РФ индукторов ИФН, для которого достоверно доказано действие на выработку всех 3-х типов ИФН в крови и 1-го и 3-го типов – в легочной ткани.

Индукция препаратом Амиксин эндогенных ИФН 1-го, 2-го и 3-го типов в крови и легочной ткани активирует врожденный и адаптивный иммунные ответы, со-

храняет иммунный гомеостаз собственного организма и предотвращает и/или прерывает синтез вирусных нуклеиновых кислот и вирус-специфических белков, не вызывая характерных для экзогенных препаратов ИФН побочных эффектов.

Литература

1. Mayer G.D., Kruger R.F. Tilorone hydrochloride: mode de action // *Science*. 1970 Vol. 169. P. 1214–1215.
2. Чижов Н.П., Смольская Т.Т., Байченко П.И. и др. Клинические исследования переносимости и интерферон-индуцирующей активности амиксина // *Вопросы вирусологии*. 1990. № 5. С. 411–414.
3. Тазулахова Э.Б. Закономерности индукции и продукции α -, β -, γ -интерферона: автореф. дисс. д.б.н. М., 1986.
4. Интерферон – 2011: Сборник научных статей. М., 2012.
5. Shapira S.D., Hacohen N. Systems biology approaches to dissect mammalian innate immunity // *Curr. Opin. Immunol.* 2011. Vol. 23. P. 2373–2377.
6. Hertzog P.J. Type 1 interferons as primers, activators and inhibitors of innate and adaptive immune responses // *Immunol. Cell Biol.* 2012. Vol. 90. P. 471–473.
7. Hervas-Stubs S., Perez-Garcia J.L. et al. Direct effects of type 1 interferons on cells of immune system // *Clin. Cancer Res.* 2011. Vol. 17. P. 2619–2627.
8. Choubey D., Moudgi K.D. Interferons in autoimmune and inflammatory diseases: regulation and roles // *J. Interferon & Cytokine Research*. 2011. Vol. 12. P. 857–865.
9. Hillyer Ph., Mane V.P. et al. Expression profiles of human interferon-alpha and interferon-lambda subtypes are ligand- and cell-dependent // *Immunol. Cell Biol.* 2012. Vol. 90. P. 774–783.
10. Mordstein M., Neugebauer E. et al. Lambda Interferon renders epithelial cells of respiratory and gastrointestinal tracts resistant to viral infections // *J. Virol.* 2010. Vol. 11. P. 5670–5677.
11. Durbin R.K., Kotenko S.V., Durbin J.E. Interferon induction and function at the mucosal surface // *Immunol. Rev.* 2013. Vol. 255. P. 25–39.
12. Jewell N.A., Cline T. et al. Lambda Interferon is the predominant interferon induced by Influenza A virus infection in vivo // *J. Virol.* 2010. P. 11515–11522.
13. Donnelly R.P., Kotenko S.V. Interferon-Lambda: A new addition to an old Family // *J. Interferon & Cytokine Research*. 2010. Vol. 8. P. 555–564.
14. Kotenko S.V. IFN λ // *Curr. Opin Immunol.* 2011. Vol. 23. P. 1–8.
15. Levy D.E., Marie I.J., Induction of type 1 and 3 interferon in response to viral infection // *Curr. Opin. Virol.* 2011. Vol. 1. P. 476–486.
16. Wang B.X., Fish E.N. The yin and yang of viruses and interferons // *Trend Immunol.* 2012. Vol. 33. P. 190–197.
17. Григорян С.С., Ершов Ф.И., Поверенный А.М. и др. Особенности продукции интерферона при энтеральном введении индукторов интерферона // *Вопросы вирусологии*. 1988. №1. С. 67–70.
18. Григорян С.С., Иванова А.М., Ершов Ф.И. Противовирусная активность амиксина и его влияние на интерфероновый статус // *Вопросы вирусологии*. 1990. № 2. С. 138–140.
19. Миронов А.Н., Бунатян Н.Д. и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М., 2012.
20. Iversen M.B., Paludan S.R. Mechanisms of type 3 interferon expression // *J. Interferon & Cytokine Research*. 2010. Vol. 8. P. 573–578.
21. Onoguchi K., Yoneyama M. et al. Viral infection activate type 1 and 3 interferon gene through a common mechanism // *J. Biol.Chem.* 2007. Vol. 282. P. 7576–7581.
22. Ank N., West H. et al. -Interferon (IFN-), a type 3 IFN, is induced by viruses and IFNs and displays potent antiviral activity against select virus infections in vivo // *J. Virol.* 2006. Vol. 80. P. 4501–4509.
23. Hermant P., Michiels Th. Interferon- in the context of viral infections; production, response and therapeutic implication // *J. Innate Immune*. 2014. Vol. 6. P. 563–574.
24. Okabayashi T., Kojima T., Masaki T. et al. Type 3 interferon, not type 1, is predominant interferon induced by respiratory viruses in nasal epithelial cells // *Virus Res*. 2011. Vol. 1–2. P. 360–366.
25. Mordstein M., Neugebauer E., Ditt V. et al. Lambda interferon renders epithelial cells of respiratory and gastrointestinal tracts resistant to viral infections // *J. Virol.* 2010. Vol. 84 (11). P. 5670–5677.
26. Svetlikova D., Kabat P. et al. Influenza A virus replication is inhibited in IFN- 2 and IFN- 3 transfected or stimulated cells // *Antiviral. Res.* 2010. P. 329–333.
27. Khaitov M.R., Laza-Stanca V., Edwards M.R. et al. Respiratory virus induction of alpha-beta- and lambda interferons in bronchial epithelial cells and peripheral blood mononuclear cells // *Allergy*. 2009. Vol. 63(3). P. 375–386.
28. Wang J., Oberley-Deegan R., Wang Sh. et al. Differentiated human alveolar type 2 cells secrete antiviral IL-29 (IFN- 1) in response to influenza A infection // *J. Immunol.* 2012. Vol. 182. P. 1296–1304.
29. Osterlund P., Pirhonen J., Ikonen N. et al. Pandemic H1N1 Influenza A virus highly sensitive to the antiviral action of interferons // *J. Virol.* 2010. P. 1414–1422.
30. Ank N., Iversen M. et al. An important role for type 3 interferon in TLR-induced antiviral activity // *J. Immunol.* 2008. Vol. 180. P. 2474–2485.

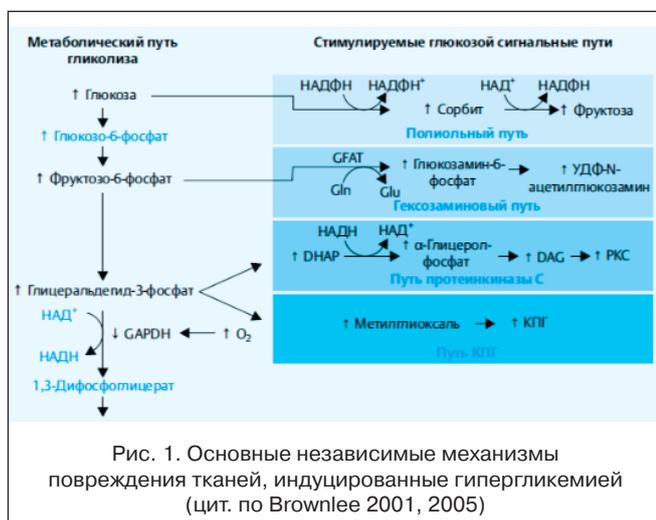
Нейромультивит в комплексной терапии диабетической нейропатии

Профессор **Е.В. Бирюкова**

ГБОУ ВПО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова» Минздрава России

Сахарный диабет (СД) представляет собой тяжелое заболевание, связанное с развитием микро- и макрососудистых осложнений. Успехи современной эндокринологии привели к значительному увеличению продолжительности жизни больных СД, но следствием этого явился рост числа пациентов с тяжелыми диабетическими осложнениями. Одним из наиболее грозных осложнений СД является диабетическая нейропатия (ДН), частота которой варьирует от 30% до 90% и прогрессивно нарастает по мере увеличения длительности и степени тяжести диабета [3, 14, 17]. Кроме того, ДН существенно меняет жизнь пациентов, с ней связаны ранняя инвалидизация, значительное ухудшение психического и физического здоровья [2, 7, 15].

Известно, что нервная ткань чрезвычайно уязвима для гипергликемии, играющей ключевую роль в нарушении функций различных отделов нервной системы при СД [4, 6, 8]. Причем выраженные колебания концентрации глюкозы в крови с достижением высоких пиковых значений имеют большее повреждающее действие, чем постоянный высокий уровень гликемии. Утилизация глюкозы в нервной системе происходит по концентрационному градиенту независимо от содержания инсулина [4]. Поэтому нервная ткань, равно как и другие инсулиннезависимые ткани, не способна ограничивать поступление глюкозы в случае гипергликемии. В условиях хронической гипергликемии активируются альтернативные метаболические пути обмена глюкозы (полиоловый, гексозаминовый, путь протеинкиназы C) (рис. 1), что приводит к сосудистым и метаболическим сдвигам, которые вначале проявляются обратимыми функциональными изменениями нервов, способствуют дегенерации и демиелинизации нервного волокна, нарушению эндотелиальной функции и заканчиваются тяжелым повреждением нервной ткани [4, 10, 15].



Клинические проявления ДН возникают, как правило, не ранее чем через 5 лет после манифестации СД 1-го типа, а у части пациентов с СД 2-го типа – одновременно с диагностикой этого заболевания [10, 15]. ДН характеризуется диффузным поражением нервных волокон, входящих в состав различных нервов. При этом диабетическом осложнении могут быть поражены тонкие, толстые волокна или те и другие, что и определяет особенности клинической картины. Как правило, симптоматика ДН чаще начинается с дистальных отделов нижних конечностей, иннервируемых наиболее длинными волокнами, и затем, по мере вовлечения все более коротких волокон, распространяется и в проксимальном направлении [15, 18, 19].

Поражение тонких сенсорных нервных волокон проявляется снижением или потерей температурной и болевой чувствительности. Дегенеративные изменения толстых сенсорных нервных волокон ведут к нарушению вибрационной и проприоцептивной чувствительности. Развивается ослабление глубоких сухожильных рефлексов и замедление скорости распространения возбуждения. При поражении моторных нервов характерны атрофия мелких мышц стопы, нарушение тонуса сгибателей и разгибателей пальцев, атрофия межкостных мышц, что приводит к развитию деформации пальцев стопы [10]. Особенностью ДН является частое наличие болевого синдрома – невропатической боли [15].

Нельзя переоценить значимость раннего выявления и лечения хронических осложнений СД [12]. Известно, что ДН является основой развития 75% случаев синдрома диабетической стопы, угрожающими проявлениями которого являются язвенно-некротические процессы, а наиболее тяжелым последствием – ампутация конечности [2, 3, 7]. Вместе с тем, половину всех ампутаций возможно предотвратить.

В противоположность больным СД 1-го типа, у которых первые клинические симптомы проявляются достаточно рано и ярко, гипергликемия при СД 2-го типа может никак не проявляться и существовать годы до установления диагноза. Причем к этому времени у половины пациентов уже выявляются различные осложнения заболевания, включая ДН [9]. Поэтому особенно важно активное выявление СД 2-го типа [10, 13]. Окончательный диагноз СД 2-го типа уточняется рядом лабораторных исследований, основанных на диагностических критериях ВОЗ (1999–2006) (табл. 1).

С 2011 г. для диагностики СД 2-го типа одобрено использование уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) – интегрального показателя, который отражает средний уровень гликемии за предшествующие 2–3 мес. (табл. 2).

Важным аспектом терапии ДН является контроль уровня глюкозы, позволяющий уменьшить риск прогрессирования этого осложнения [6, 12]. Доказательства, полученные в крупных клинических исследованиях, четко демонстрируют,

НЕЙРОМУЛЬТИВИТ®

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

что достижение эффективного контроля гликемии предотвращает или значительно снижает риск развития и прогрессирования хронических осложнений у пациентов с СД [5, 10]. Медикаментозное снижение гипергликемии осуществляется назначением сахароснижающих препаратов, которое ориентировано на достижение индивидуальных целевых метаболических показателей. Выбор индивидуальных целей лечения заболевания зависит от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, наличия тяжелых осложнений и риска тяжелой гипогликемии [1] (табл. 3).

Вместе с тем, многофакторный характер патогенеза ДН определяет различные подходы к лечению, включая медикаментозные воздействия, направленные на улучшение метаболических процессов в тканях нервной системы [6]. В этом ряду следует отметить длительно применяемые в клинической практике витамины группы В, которые устраняют негативные последствия воздействия гипергликемии и других патологических факторов на нервную ткань [19, 21]. В целом витамины группы В отличаются полимодальное нейротропное действие, способность улучшать регенерацию нервов и анальгетический эффект. Витамины группы В имеют разнообразные функции в организме [13, 14]. Особенно они необходимы для нормального функционирования нервной системы. Остановимся на отдельных представителях этой группы.

Витамин В₁ (тиамин) представляет собой водорастворимый витамин, которым среди пищевых продуктов богаты мясо, печень, яйца, бобовые, дрожжи и цельные зерна. Однако при тепловой обработке пищи тиамин быстро разрушается. Этот витамин участвует в обмене углеводов, нуклеиновых кислот, белков, жиров. Витамин В₁ незаменим в функционировании нейронов, активно участвует в процессах проведения нервного возбуждения [20]. При его дефиците наблюдаются дегенеративные изменения нервов [21].

Тиамин играет важную роль в метаболизме углеводов. При поступлении тиамина в клетки в несколько раз возрастает активность фермента транскетолазы, которая снижается при СД. Напомним, что путем фосфорилирования витамина В₁ образуется активный метаболит бенфотиамина – тиаминпирофосфат [18]. Последний активирует транскетолазу – фермент, лимитирующий скорость реакций пентозофосфатного пути обмена глюкозы и обеспечивающий утилизацию промежуточных продуктов гликолиза [16]. Вследствие этого блокируются основные пути гипергликемического повреждения (полиоловый, гексозаминовый, путь протеинкиназы С), уменьшается образование конечных продуктов гликирования, формирующих патологические изменения клеточных структур и сосудистой стенки [4]. Причем активацию этих патологических метаболических процессов можно предотвратить, стимулируя под воздействием тиамина пентозофосфатный путь, который поставляет рибозо-5-фосфат для синтеза ДНК и НАДФ, необходимых в процессах восстановления нервной ткани. Дефицит тиамина способствует патогенезу ДН [16].

Другой важный витамин – это В₆ (пиридоксин), который необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы. Пищевыми источниками пиридоксина являются злаковые, бобовые, дрожжи, молоко, мясо и другие продукты. Пири-

КОМПЛЕКС ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В С НАПРАВЛЕННЫМ НЕЙРОТРОПНЫМ ДЕЙСТВИЕМ¹



способ применения

по 1 таблетке 1-3 раза в сутки*

ПРИМЕНЯЕТСЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ:*

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

* Более подробная информация – в инструкции по медицинскому применению препарата.
Список использованной литературы: 1. Елисеев Ю.В. Современные представления о лечении диабетической полинейропатии // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология, №5 – 2012. 2. Доскина Е.В. Диабетическая полинейропатия и В12-дефицитные состояния: основы патогенеза, пути лечения и профилактики // Фарматека, №20 – 2011. NMV-1407-RU-396

доксин выступает как кофактор многочисленных ферментов, действующих в нервной ткани. Стоит отметить, что благодаря своей способности регулировать обмен аминокислот В₆ влияет на структурно-функциональное состояние нервной ткани, обеспечивает синаптическую передачу за счет участия в синтезе ключевых нейромедиаторов. Активируя синтез миелиновой оболочки нервов и транспортных белков в осевых цилиндрах нервных волокон, пиридоксин способствует ускорению регенерации периферических нервов [13]. Существуют наблюдения, свидетельствующие о том, что пиридоксин играет ведущую роль в продукции нейромедиаторов, задействованных в антиноцицептивной системе, – норадреналина и серотонина, во многом ответственных за формирование чувства эйфории, благополучия и хорошего настроения. Кроме того, витамин В₆ увеличивает внутриклеточные запасы магния, играющего важную роль в метаболических процессах и деятельности нервной системы в целом.

Таблица 1. Диагностические критерии СД и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999–2006)		
Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
Норма		
Натощак	<5,6	<6,1
Через 2 ч после ПГТТ*	<7,8	<7,8
СД		
Натощак	≥6,1	≥7,0
Через 2 ч после ПГТТ	≥11,1	≥11,1
Или случайное определение**	≥11,1	≥11,1
Нарушение толерантности к глюкозе		
Натощак (если определяется)	<6,1	<7,0
Через 2 ч после ПГТТ	≥7,8 и <11,1	≥7,8 и <11,1
Нарушенная гликемия натощак		
Натощак	≥5,6 и <6,1	≥6,1 и <7,0
Через 2 ч после ПГТТ (если определяется)	<7,8	<7,8
* ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест. Натощак означает уровень глюкозы утром после предварительного голодания не менее 8 ч и не более 14 ч.		
** Измерение уровня глюкозы в любое время суток вне зависимости от времени приема пищи.		

Таблица 2. Уровень HbA1c в диагностике нарушений углеводного обмена	
Уровень HbA1c, %	Характеристика состояния
<5,7	Норма
5,7–6,4	Высокий риск СД
6,5	СД

Таблица 3. Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c			
Наличие тяжелых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии	Целевые показатели HbA1c		
	Возраст		
	Молодой	Средний	Пожилым и/или ОПЖ < 5 лет*
Нет	<6,5%	<7,0%	<7,5%
Да	<7,0%	<7,5%	<8,0%

Основные пищевые источники витамина В₁₂ (цианокобаламина) – это яичный желток, мясо, печень, почки и рыба. Витамин В₁₂ участвует в ряде жизненно-важных биохимических реакций – в переносе метильных групп, синтезе нуклеиновых кислот, белка, в обмене аминокислот, углеводов и жиров, а также в биохимических процессах, обеспечивающих нормальный синтез миелина. Коферментные формы цианокобаламина – метилкобаламин и аденозилкобаламин – необходимы для репликации и роста клеток, в т. ч. нервных [17]. Среди нейротропных эффектов наиболее значима способность витамина В₁₂ восстанавливать структуру миелиновой оболочки. Это свойство витамина В₁₂ имеет особое значение для пациентов с СД, у которых поражение нервной системы характеризуется истончением нервных волокон, нарушением структуры миелиновой оболочки нервов [11]. Следует отметить способность цианокобаламина ускорять регенерацию нервов и уменьшать нейропатическую боль вследствие антиноцицептивного действия на болевые рецепторные окончания [14].

Следует заметить, что физиологической функции витаминов В₁, В₆ и В₁₂ свойственно взаимопотенцирование эффектов друг друга. Для коррекции метаболических нарушений в нервной ткани при ДН широко применяется **Нейромультивит** – витаминный препарат с четкой нейротропной направленностью действия. Каждая таблетка содержит тиамин гидрохлорид (витамин В₁) 100 мг, пиридоксин гидрохлорид (витамин В₆) 200 мг и цианокобаламин (витамин В₁₂) 0,2 мг. Фармакодинамика Нейромультивита определяется свойствами входящих в его состав витаминов группы В. Показаниями для назначения этого препарата с учетом его нейротропных метаболических эффектов являются полинейропатии различного генеза, в т. ч. ДН, при которой Нейромультивит применяется в составе комплексной терапии. Этот препарат рекомендуется применять после еды, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды, по 1 таблетке 1–3 раза в сутки. Следует отметить удобство применения Нейромультивита в связи с отсутствием необходимости парентерального введения данного препарата.

В целом, витамины группы В оказывают благоприятные эффекты на повреждения в нервной ткани и включают активацию синтеза миелиновой оболочки нервов и транспортных белков в осевых цилиндрах нервных волокон, восстановление структуры миелиновой оболочки, нервной проводимости, что способствует ускорению регенерации поврежденных нервов и уменьшению нейропатической боли. Важно подчеркнуть, что именно в больших дозах витамины группы В обладают анальгезирующими свойствами и способствуют усилению кровотока.

В заключение следует отметить, что применение сбалансированного витаминного комплекса с нейротропной направленностью действия – Нейромультивита – в комплексной терапии ДН дает возможность достичь эффективного терапевтического результата благодаря взаимодополняющим эффектам составляющих компонентов – тиамина, пиридоксина и цианокобаламина.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



VII Научно-практическая конференция «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ РЕСПИРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ» Тематическая выставочная экспозиция

30 – 31 МАРТА
2015 ГОДА

Здание
Правительства Москвы
ул. Новый Арбат, 36/9

Уважаемые коллеги!

VII Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы респираторной медицины» проводится 30-31 марта 2015 года в Здании Правительства Москвы.

Данная конференция утверждена как официальное мероприятие Департамента здравоохранения города Москвы в рамках направления «Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение города Москвы и Московского региона».

Конференция проводится под патронатом:

- Правительства Москвы
- Департамента здравоохранения города Москвы
- Московского отделения МОО «Российское Респираторное Общество»

Организатор:

- Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

Цель конференции:

Информирование специалистов отрасли о новых данных и эффективных методах профилактики и лечения респираторных заболеваний, внедрении современных медицинских технологий в клиническую и амбулаторно-поликлиническую практику.

Основные направления:

1. Инфекция в пульмонологии. Диагностика и резистентность. Принципы выбора антибактериальных препаратов при лечении инфекционного поражения различных отделов респираторного тракта. Патогенетическая и адьювантная терапия пневмоний.
2. Бронхиальная астма. Фенотипы бронхиальной астмы. Бронхиальная астма и атопический синдром. Тяжелая для лечения бронхиальная астма. Современные фармакологические методы лечения бронхиальной астмы. Реабилитация.
3. Хроническая обструктивная болезнь легких. Фенотипы ХОБЛ. Диагностические алгоритмы. Выбор лечения в зависимости от фенотипа. Осложнения ХОБЛ. Реабилитация больных ХОБЛ.
4. Дыхательная недостаточность. Диагностика дыхательной недостаточности. Дыхательная недостаточность в терапевтической и специализированной пульмонологической клинике. Виды дыхательной недостаточности. Лечение дыхательной недостаточности.
5. Редкие, врожденные и наследственно-детерминированные заболевания.
6. Клинические разборы больных с различными формами заболеваний органов дыхания.
7. Диагностические методы при заболеваниях легких.
8. Дыхательные расстройства во сне.
9. Реабилитация в пульмонологии.

Докладчики и аудитория:

В работе конференции примут участие руководители и врачи-специалисты больниц, клиник Москвы и Московской области. С докладами по тематике конференции выступят главные специалисты Департамента здравоохранения города Москвы, Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущие ученые и практики.

Выставочная экспозиция:

В рамках конференции организуется тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов:

- лекарственных средств для лечения заболеваний дыхательной системы (антибиотики, индукторы интерферона, противомикробные, противовирусные средства, противотуберкулезные средства и др.)
- противоаллергических средств
- средств диагностики и профилактики
- аппаратов для оптимизации функции дыхательной системы при ее нарушениях
- оборудования для диагностики и лечения нарушений дыхания
- респираторов для инвазивной и неинвазивной вентиляции легких
- кислородных концентраторов, кислородных коктейлеров
- компрессорных ингаляторов (небулайзеров)
- аппаратов компрессорных для вакуумного массажа и ингаляции
- оборудование для медицины сна
- медицинских изделий, медицинского и лабораторного оборудования, расходных материалов.

Время проведения:

30 и 31 марта 2015г. с 9.00 до 18.00 (Вход по пригласительным билетам).

Приглашаем Вас принять участие в работе конференции и выставки!

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»
127055, Москва, ул. Суцеская, д. 25, корп. 1
Тел/факс: 8 (495) 797-62-92, 8 (499) 750-07-27, 8 (499) 750-07-47
E-mail: info@imfd.ru
Сайт: www.imfd.ru



Лечение болей в спине: современный взгляд на применение НПВП и витаминов группы В

К.м.н. И.А. Строков, О.О. Дроконова, Л.Т. Ахмеджанова

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

Боли в спине – самая частая причина обращения за врачебной помощью: в разные периоды жизни они возникают более чем у 80% населения. Хронический болевой синдром в спине в нашей стране отмечается более чем у 50% взрослых людей [1, 2]. Столь широкая распространенность данного состояния делает диагностику боли (выяснение ее причины) и ее лечение (купирование болевого синдрома) важной медико-социальной проблемой практической медицины.

Типологически в настоящее время выделяют:

1) неспецифические боли в спине, т. е. боли, связанные с поражением суставов (фасеточные, крестцово-подвздошные), с напряжением мышц (мышечно-тонические синдромы, миофасциальный болевой синдром), а также фасциально-связочные боли;

2) специфические боли в спине, связанные с онкологическими процессами, инфекционными заболеваниями, переломами позвонков, спондиллоартритом и т. д.;

3) радикулярные боли, обусловленные компрессией спинномозгового корешка или корешков грыжей диска.

Крайне важным при первичной диагностике болей в спине является выявление «красных флажков», которые указывают на возможность специфической причины болей (табл. 1).

Наличие «красных флажков» должно заставить врача провести тщательное обследование больного для исключения специфической причины болей в спине.

Компрессионное поражение корешков спинномозговых нервов обнаруживается при опросе, осмотре и обследовании больных относительно редко – в 2–12% наблюдений.

Основными признаками наличия радикулопатии являются: односторонняя боль в ноге, преобладающая над болью в спине; «длинная» боль, распространяющаяся от поясницы до стопы и пальцев; наличие онемения и парестезий в определенных дерматомах; изменение – снижение или выпадение – соответствующих рефлексов; слабость в мышцах, иннервируемых определенными нервами (корешками); поражение не более чем 2-х корешков, но обычно одного корешка; симптом Ласега (при поражении корешков L₅–S₁); ограничение движения в позвоночнике, при пробах с повышением внутрибрюшного давления (кашель, чихание, сопротивление давлению на брюшную стенку) – типичная боль в проекции пораженного корешка; сколиоз уменьшается в горизонтальном положении; боль усиливается в вертикальном положении и уменьшается в горизонтальном. Для уточнения поражения конкретного корешка при болях в нижней части спины удобно пользоваться таблицей, предложенной еще в 1980 г. (рис. 1) [29].

При болях в спине у пациентов обычно наблюдается сочетание ноцицептивных и невропатических болей, причем частота выявления невропатической боли намного превосходит частоту выявления корешковой компрессии. Такая высокая частота невропатического компонента при болях в спине связана с тем, что не только прямая компрессия корешка спинномозгового нерва может вызывать невропатическую боль, но и активные процессы ноцицептивной реиннервации в пораженном диске и окружающих тканях, а также воздействие воспалительного процесса на корешок, что даже без компрессии приводит к развитию в нем изменений и появлению невропатической боли [3].

Таблица 1. «Красные флажки», сигнализирующие о возможно специфической причине развития болей в спине (по S.E. Forseen, A.S. Corey, 2012) [4]	
Возможное заболевание	«Красный флажок»
Онкологическое заболевание	Рак в анамнезе, потеря веса, впервые возникшие боли в пожилом и старческом возрасте
Инфекция	Лихорадка, перенесенная инфекция, употребление наркотиков внутривенно
Перелом	Остеопороз, травма, пожилой возраст, употребление кортикостероидов
Неврологическое заболевание	Неврологический дефицит, не относящийся к поражению корешков
Синдром компрессии конского хвоста	Нарушение функции тазовых органов, седловидная анестезия, поражение многих корешков

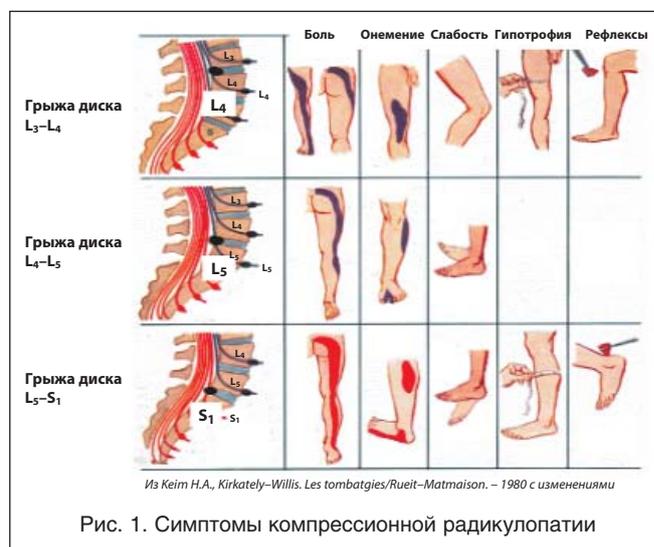


Рис. 1. Симптомы компрессионной радикулопатии

Диагностика при болях в спине включает опрос больного о локализации и характере болей, тщательный сбор анамнеза, осмотр с целью выявления вертеброгенного характера боли и неврологического дефицита, рентгенологическое исследование с проведением функциональных проб – при подозрении на нестабильность позвоночника, МРТ-исследование – при подозрении на наличие корешковой компрессии; ЭМГ-диагностика (исследование F-волн) в настоящее время проводится крайне редко.

Неспецифические боли в спине определяются у основной массы больных (более 80%). Следует отметить, что точную локализацию болевой афферентации при неспецифических болях в спине удается установить только в небольшом проценте случаев, гораздо чаще определить ее не удается. Трудно отличить боль, связанную с поражением конкретного сустава, от боли, обусловленной поражением мышц или сухожилий, относящихся к данному суставу. Обнаружение мышечного напряжения в каких-либо мышцах не исключает того, что это ответ на болевую афферентацию, исходящую из других анатомических структур.

При специфических болях в спине лечение определяется патологическим процессом, выявленным у конкретного больного (опухоль, туберкулезный спондилит, перелом позвонка и т. д.).

При корешковой патологии прежде всего следует рассмотреть вопрос о необходимости хирургической декомпрессии корешка или корешков. Абсолютным показанием к немедленной операции является наличие синдрома компрессии конского хвоста или тяжелый синдром каудогенной клаудикации из-за стеноза поясничного канала, когда больной с трудом может пройти лишь несколько метров. Во всех других случаях решение о тактике лечения (хирургическое или консервативное) принимают невролог (который определяет наличие корешкового поражения и связь компрессии корешка с болевым синдромом), нейрохирург (который принимает решение о возможности хирургического вмешательства у конкретного больного, его вид и объем) и сам больной, которому объясняют возможную эффективность лечения и дальнейшие перспективы в динамике болевого синдрома при том и другом виде лечения.

Лечение неспецифических болей в спине опирается в первую очередь на проведение адекватной фармакотерапии. Уровень доказательности А при острой боли имеют **нестероидные противовоспалительные препараты** (НПВП), миорелаксанты и их комбинация. Другие терапевтические воздействия – мануальная терапия, анальгетики, акупунктура – обладают низким уровнем доказательности эффективности, а чрескожная стимуляция, физиотерапия, тракция, эпидуральное введение кортикостероидов – не рекомендуются. По физиотерапии, массажу, ношению пояса нет информации в пользу или против их применения. Обращает на себя внимание высокая эффективность (А) рекомендации сохранять активность, в то время как информирование пациента о природе и прогнозе заболевания рекомендуется, но имеет низкий уровень доказательности (С) [5]. При лечении хронических болей в спине высокий уровень доказательности эффективности А имеют НПВП, антидепрессанты, бензодиазепиновые миорелаксанты, слабые опиоиды, ЛФК, когнитивно-поведенческая

терапия; рекомендуется также использование небензодиазепиновых миорелаксантов (уровень С), мануальной терапии (уровень В), массажа (С), акупунктуры (С).

НПВП являются основными препаратами, используемыми при болях в спине, что определяется их противовоспалительным и анальгетическим эффектом. Первым синтезированным НПВП была ацетилсалициловая кислота (АСК), которая используется в клинической практике с конца позапрошлого века и до настоящего времени, но для лечения болей в спине в настоящее время АСК не применяется из-за побочных эффектов, в первую очередь – повреждения слизистой желудка и кишечника. Для лечения болей в спине используются другие НПВП, число которых постоянно растет с развитием медицинских знаний о механизмах их действия.

Первым шагом в изучении механизмов действия НПВП была работа английского ученого J.R. Vane, удостоенная Нобелевской премии, в которой он показал, что АСК реализует свои эффекты через подавление активности циклооксигеназы (ЦОГ), ответственной за синтез простагландинов [6]. Важным моментом было выявление факта, что ЦОГ имеет две изоформы, каждая из которых предназначена для разных целей. Уровень ЦОГ-1 относительно мало увеличивается при воспалении и обладает положительным действием в отношении эндотелия, регулирует почечный кровоток и обладает защитным действием на слизистую оболочку ЖКТ (простагландин E₂), именно поэтому препараты, блокирующие действие ЦОГ-1, вызывают патологию желудка и кишечника – эрозии, язвы, кровотечения. Уровень ЦОГ-2 значительно увеличивается при воспалении – в 20–80 раз. На активацию его синтеза влияют такие факторы воспаления, как цитокины, оксидантный стресс, активатор тканевого плазминогена и другие. Повышение уровня ЦОГ-2 приводит к образованию простагландинов воспаления, а блокирование синтеза ЦОГ-2 уменьшает воспалительный процесс.

Все существующие в настоящее время НПВП можно разделить на 4 группы:

- 1) селективно угнетающие синтез ЦОГ-1 – к ним относятся АСК, не применяющаяся для лечения болей в спине, индометацин;
- 2) неселективно угнетающие синтез ЦОГ-1 и ЦОГ-2 – диклофенак, ибупрофен, напроксен, кеторолак и др.;
- 3) преимущественно угнетающие ЦОГ-2 – мелоксикам, нимесулид;
- 4) высокоселективно угнетающие ЦОГ-2 – коксибы.

Основное различие между преимущественно селективными ингибиторами ЦОГ-2 и высокоселективными ингибиторами ЦОГ-2 заключается в том, что при достижении максимально возможной для применения дозы лекарственного средства в первой группе препаратов селективность частично теряется, а во второй группе препаратов она сохраняется. При выборе препарата для лечения конкретного больного необходимо учитывать некоторые правила и запреты. Эффективность всех НПВП в отношении обезболивающего эффекта приблизительно одинакова, поэтому не следует искать более эффективный НПВП, если другой препарат этой группы, назначенный в адекватной дозе, не привел к уменьшению боли. В данной ситуации следует подумать об использовании препаратов других фармакологиче-

ских групп или подключении адьювантной терапии. При отсутствии эффекта препарата в случае использования его максимальной дозы нельзя еще больше увеличивать дозу, т. к. это грозит осложнениями. Назначение одновременно 2-х и более НПВП категорически запрещено по той же причине. Выбор конкретного НПВП зависит от наличия рисков развития осложнений со стороны ЖКТ или сердечно-сосудистой системы [7, 8]. Известно, что чем меньше селективность препарата в отношении ЦОГ-2, тем выше риск развития желудочно-кишечных осложнений. Вместе с тем при использовании селективных ингибиторов ЦОГ-2 выше риск развития сердечно-сосудистых осложнений. В этой связи перед назначением НПВП врач должен оценить все риски.

Высокий риск развития осложнений со стороны ЖКТ отмечается у больных с язвенным анамнезом, имевших в прошлом кровотечение или перфорацию, принимающих АСК или антикоагулянты. Умеренный риск развития осложнений со стороны ЖКТ связан с возрастом старше 65 лет, наличием диспепсии, курением, инфицированием *H. pylori*, приемом глюкокортикоидных препаратов. При отсутствии всех перечисленных факторов можно говорить о низком риске развития осложнений со стороны ЖКТ. При наличии высоких факторов риска со стороны ЖКТ не рекомендуется назначать НПВП. В случае крайней необходимости возможно назначение цекоксиба или мелоксикама в сочетании с ингибитором протонной помпы, например омепразолом. При наличии умеренных факторов риска возможно назначение селективных или высокоселективных в отношении ЦОГ-2 НПВП, желательнее с ингибитором протонной помпы. При отсутствии факторов риска со стороны ЖКТ возможно использование любого НПВП.

При оценке факторов риска со стороны кардиоваскулярной системы можно использовать как анамнестические данные, так и специальную шкалу SCORE (суммарный риск смерти от сердечной-сосудистых заболеваний в ближайшие 10 лет). Шкала учитывает возраст больного, систолическое АД, общий холестерин, курение. Высокий риск развития сердечно-сосудистой патологии (ССП) имеется у больных с ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда в анамнезе, ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе, хронической сердечной недостаточностью, сахарным диабетом 2-го типа, почечной недостаточностью. Таким больным нецелесообразно назначать селективные ингибиторы ЦОГ-2 из-за повышенного риска тромботических осложнений. Больным с сочетанием высокого риска осложнений со стороны ЖКТ и ССП вообще не следует назначать НПВП.

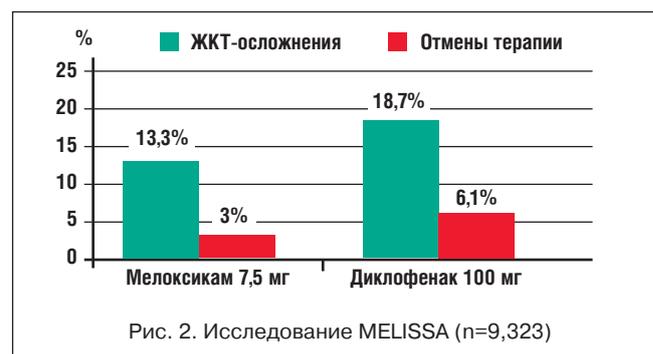
Рассматривая отдельные современные НПВП, следует обратить внимание на **мелоксикам**, который первым был синтезирован из всей группы селективных ингибиторов НПВП. В России мелоксикам используется с 1997 г., так что у практических врачей накоплен большой опыт его применения, в т. ч. и при болях в спине. В одном из первых российских исследований эффективности мелоксикама при болях в спине было показано, что при дозе в 15 мг/сут, принимаемой внутрь, сильные боли исчезли или уменьшились у 18 из 22 пациентов, причем у 2/3 больных восстановилась активность и улучшился сон [9]. Отмечен более быстрый регресс болей при остром люмбаго в случае

парентерального применения мелоксикама по сравнению с диклофенаком, а также быстрый эффект мелоксикама не только при остром люмбаго, но и при люмбоишалгии в случае короткого использования парентерального введения препарата (2 дня), с последующим приемом таблетированной формы мелоксикама в течение 7 дней [10, 11].

При интенсивной острой боли в спине скорость ее облегчения может иметь принципиальное значение. В таком случае использование внутривенных или внутримышечных инъекций мелоксикама, а также быстрорастворимых форм для перорального приема вполне оправданно [12]. При лечении болей в спине внутримышечными инъекциями мелоксикама (**Либерум**) удобна предлагаемая фасовка из 5 ампул, т. к. более длительный курс внутримышечных инъекций проводить нецелесообразно. При лечении болей в спине мелоксикамом для предупреждения побочных эффектов чрезвычайно важной является длительность приема препарата. При острой боли целесообразно вводить мелоксикам парентерально (одна ампула) в течение 1–5 дней, затем перейти на прием таблеток в дозе 7,5–15 мг/сут еще на 7–20 дней. При наличии любых факторов риска доза мелоксикама должна быть 7,5 мг/сут. При хронической боли парентеральное введение нецелесообразно, следует использовать таблетированную форму 7,5–15 мг/сут в течение 7–10 дней.

По частоте развития побочных явлений со стороны ЖКТ, как показало масштабное исследование **MELISSA**, мелоксикам, по сравнению с диклофенаком, достоверно безопасней [13, 30] (рис. 2). Мелоксикам был безопаснее некоторых коксибов в отношении частоты развития цереброваскулярных событий [14]. На Европейском конгрессе ревматологов в Праге (2001 г.) на основании анализа данных 27 039 пациентов был сделан доклад, в котором показано, что мелоксикам не ухудшает течения артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, не увеличивает частоту возникновения отеков, инфаркта миокарда или тромбозов [15]. Таким образом, мелоксикам является эффективным и безопасным препаратом для лечения болей в спине. Следует отметить, что в настоящее время на фармацевтическом рынке России используется парентеральная форма мелоксикама – **Либерум** – в дозировке 10 мг/мл, обеспечивающая эффективное купирование болей в спине.

При недостаточной противоболевой эффективности препарата следует использовать адьювантную терапию, к которой относятся миорелаксанты, хондропротекторы, кортикостероиды локально (блокады) и витамины группы В. Особенно часто практические врачи назначают при болях в спине инъекционные формы комбинации тиамин,



Свобода движения без боли

Либерум – нестероидный
противовоспалительный препарат

пиридоксина и цианкобаламина [16]. Способность витаминов группы В уменьшать боль хорошо известна клиницистам: так, витамин В₁₂ применяется в различных странах для лечения боли в спине с 1950 г.

Экспериментальные исследования подтверждают отчетливый обезболивающий эффект комплекса витаминов группы В и отдельных витаминов В при ноцицептивной и невропатической боли. При сдавлении дорсального ганглия или наложении лигатуры на седалищный нерв вводимые интраперитонеально витамины В₁, В₆ и В₁₂ уменьшали температурную гипералгезию. Повторные введения витаминов В вызывали стойкое уменьшение температурной гипералгезии, причем комбинация витаминов группы В оказывала синергический эффект при обоих моделях невропатической боли [17]. В эксперименте с тактильной аллодинией, вызванной лигатурой, наложенной на спинальный корешок, показано, что витамины группы В (тиамин, пиридоксин, цианкобаламин) значительно уменьшают аллодинию, причем наиболее выраженный дозозависимый эффект наблюдался при введении В₁₂ (73% случаев) и тиамина (58% случаев). Одновременное введение тиамина или цианкобаламина с дексаметазоном значительно увеличивало антиаллодинический эффект (90% случаев) [18].

На аналогичной экспериментальной модели невропатической боли показано, что бенфотиамин и цианкобаламин могут значительно уменьшать боль, а лучший эффект получен при комбинации витаминов В₁ и В₁₂ с габапентином. В больших дозах габапентин при назначении в виде монотерапии для лечения боли значительно уменьшал аллодинию, но вызывал нарушения координации. Комбинацией габапентина с бенфотиамином или цианкобаламином удалось добиться аналогичного эффекта в отношении боли при меньшей дозе габапентина и без нарушений координации [19]. Действие витамина В₁₂ на невропатическую боль подтверждается тем, что он уменьшает экспериментальную тактильную аллодинию, вызванную лигатурой, наложенной на спинальный корешок, но этого не делает диклофенак, который не является препаратом для уменьшения невропатической боли [20]. В эксперименте показано, что активность ноцицептивных нейронов зрительного бугра при стимуляции С-волокон седалищного нерва при инфузиях витамина В₆ и комплекса витаминов В₁, В₆ и В₁₂ дозозависимо уменьшается. Инфузии витамина В₆ и В₁₂ в большей степени уменьшали ноцицептивную активность, чем витамин В₁. Несколько повторных инфузий более эффективны, чем однократное введение комплекса витаминов группы В. Витамин В₁₂ способен уменьшать высвобождение возбуждающего нейротрансмиттера глутамата в нервных терминалях ЦНС [21].

Витамины группы В оказывают влияние и на ноцицептивную боль. В эксперименте с формалиновой моделью «воспалительной», т.е. ноцицептивной, боли определяли антиноцицептивный эффект при пероральном введении диклофенака, его комбинации с витаминами В₁, В₆, В₁₂ или только при приеме витаминов В. Показано, что имеется синергический эффект диклофенака и витаминов группы В в отношении изученной формы болевого синдрома. В эксперименте с формальдегидовой моделью ноцицептивной боли показан антиноцицептивный эффект



Фармак
МЫ ДЛЯ ВАС
И ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ

Представительство ПАО «Фармак» в России:
121357, г. Москва, ул. Верейская, д. 29, стр. 154, этаж 5,
офис 44. Тел.: +7 (495) 269-08-14. Реклама.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ЗА БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ
ОБРАТИТЕСЬ К ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

комбинации В₁, В₆ и В₁₂, что предполагает действие комбинации витаминов группы В на синтез и эффекты альгогенов воспаления [22]. В эксперименте на мышцах выявлено, что тиамин дозозависимо уменьшает острую и хроническую невропатическую и воспалительную боль [23]. В эксперименте тиамин дозозависимо уменьшал вызванную компрессией дорсального ганглия температурную гипералгезию и гипервозбудимость нейронов дорсального ганглия преимущественно в нейронах малого размера, нормализуя в них ток ионов натрия. Можно предполагать, что антиноцицептивное действие тиамина реализуется через снижение активности различных изоформ протеинкиназы С [24].

В 1992 г. при лечении комплексом витаминов группы В (пиридоксин, тиамин, цианокобаламин) в течение 3 нед. 1149 пациентов с болевыми синдромами и парестезиями, обусловленными полиневропатиями, невралгиями, радикулопатиями, мононевропатиями, отмечено значительное уменьшение интенсивности болей и парестезий в 69% случаев [25]. В обзоре работ по изучению антиноцицептивного действия комплекса витаминов В (В₁, В₆, В₁₂) I. Jurna в 1998 г., подвергнув анализу имевшиеся в тому времени экспериментальные и клинические исследования, пришел к выводу, что применение витаминов группы В способно уменьшить как скелетно-мышечные, так и корешковые боли в спине. Особо была отмечена эффективность комплекса витаминов группы В в качестве адъювантной терапии при использовании НПВП [26].

В рандомизированном контролируемом исследовании эффективности лечения в/м инъекциями витамина В₁₂ в дозе 1000 мкг в течение 10 дней 60 пациентов с хроническими люмбаго и поясничными компрессионными радикулопатиями отмечено достоверное уменьшение интенсивности боли, оцениваемой по визуально-аналоговой шкале, по сравнению с плацебо, при том что исходная интенсивность боли была более 60 мм [27]. В Германии и России изучена эффективность витаминов группы В как адъювантной терапии при лечении болей в спине диклофенаком. В исследовании отечественных неврологов при сравнении групп больных, парентерально получавших комплекс витаминов группы В или диклофенак, выявлена высокая эффективность монотерапии болей в спине витаминами. Комбинированная терапия диклофенаком и комплексом витаминов группы В более выражено уменьшала боли в спине, чем монотерапия любым из этих препаратов, однако монотерапия витаминами группы В отличалась лучшей переносимостью и безопасностью [28]. Экспериментальные и клинические исследования действия витаминов группы В при ноцицептивных и невропатических болях позволяют считать, что у отдельных витаминов этой группы (В₁, В₆, В₁₂) и комплексных препаратов витаминов группы В имеется отчетливый антиноцицептивный эффект. В настоящее время на российском фармацевтическом рынке появился новый инъекционный препарат Витаксон, который содержит 100 мг тиамина и пиридоксина, а также 1000 мкг цианокобаламина. Введение комплекса витаминов группы В именно в такой дозе рекомендуется при болях в спине.

Уровень современных знаний о механизмах действия НПВП и витаминов группы В и их клинических эффектах при болях в спине позволяет считать, что НПВП являются

основным фармакологическим средством лечения болей в спине, а инъекционные формы комплекса витаминов группы В – важным методом адъювантной терапии этого болевого синдрома. Тщательно изученные риски применения НПВП диктуют определенные правила при использовании этой группы препаратов. Назначая НПВП больным с болями в спине, следует применять как можно более низкие дозы препаратов и минимизировать сроки их приема, добавляя к терапии комплекс витаминов группы В.

Литература

1. Павленко С.С. Боли в нижней части спины. Новосибирск, 2007. 172 с.
2. Эрдес Ш.Ф., Дубинина Т.В., Галушко Е.А. Частота и характер болей в нижней части спины среди амбулаторных больных в г. Москве. Сообщение 1 // Научно-практическая ревматология. 2006. № 2. С. 12–20.
3. Freynhagen R., Baron R. The evaluation of neuropathic components in low back pain // *Curr. Pain Headache Rep.* 2009. Vol. 13(3). P. 185–190.
4. Forseen S.E., Corey A.S. Clinical decision support and acute low back pain: evidence-based order sets // *J. Am. Coll. Radiol.* 2012. Vol. 9(10). P. 704–712.
5. Подчуфарова Е.В., Ясно Н.Н. Боль в спине. М.: Геотар-Медиа, 2010. 356 с.
6. Vane J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin like drugs // *Nature*. 1971. Vol. 231. P. 232–235.
7. Каратеев А.Е. Энтеопатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами // *Тер архив*. 2003. № 57. С. 74–78.
8. Бельская Г.Н., Сергиенко Д.А. Лечение дорсопатии с позиции эффективности и безопасности // *PMЖ*. 2014. № 16. С. 1178–1181.
9. Шостак Н.А., Аксенова А.В., Шеметов Д.А. и др. Опыт применения Мовалиса при синдроме болей в нижней части спины // *Тер. архив*. 1999. № 11. С. 50–52.
10. Colberg K., Hettich M., Sigmund R. et al. The efficacy and tolerability of an 8-day administration of intravenous and oral meloxicam: a comparison with intramuscular and oral diclofenac in patients with acute lumbago // *Curr. Med. Res. Opin.* 1996. Vol. 13(7). P. 363–377.
11. Degner F., Turck D., Pairet M. Meloxicam // *Drug of Today*. 1998. Vol. 34 (Suppl. 1). P. 14–15.
12. Combe B., Vélicitat P., Garz n N., Bluhmki E. Comparison of intramuscular and oral meloxicam in rheumatoid arthritis patients // *Inflamm Res.* 2001. Vol. 50 (Suppl. 1). P. 10–16.
13. Hawkey C. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared diclofenac in osteoarthritis patients // *Rheumatol. (Oxford)*. 1999. Vol. 38(8). P. 793.
14. Layton D., Heely E., Huges K. et al. Comparison of the incidence of thromboembolic events reported for patients prescribed rofecoxib and meloxicam in general practice in England using prescription-event monitoring (PEM) data // *Rheumatol.* 2003. Vol. 42. P. 1354–1364.
15. Singh G. Meloxicam does not increase the risk of acute myocardial infarction, congestive heart failure, edema or hypertension compared to NSAIDs: results from a pooled analysis of 27039 patients // *Eur. Congress Rheumatol. (Book of abstracts)*. Prague, 2001.
16. Строков И.А., Дроконова О.О., Головачева В.А. и др. Эффективность витаминов группы В при лечении болей в спине // *Фарматека*. 2014. № 20. С. 85–90.
17. Wang Z.B., Gan Q., Rupert R.L. et al. Thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin and their combination inhibit thermal, but not mechanical hyperalgesia in rats with primary sensory neuron loss // *Pain*. 2005. Vol. 114. P. 266–277.
18. Caram-Salas N.L., Reyes-García G., Medina-Santillán R. et al. Thiamine and cyanocobalamin relieve neuropathic pain in rats: synergy with dexamethasone // *Pharmacol.* 2006. Vol. 77 (2). P. 53–62.
19. Mixcoatl-Zecuatl T., Quinonez-Bastidas G.N., Caram-Salas N.L. et al. Synergistic antiallodynic interaction between gabapentin or carbamazepine and either benfotiamine or cyanocobalamin in neuropathic rats // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2008. Vol. 30. P. 431–441.
20. Granados-Soto V., Sanchez-Ramirez G., La-Torre M.R. et al. Effect of diclofenac on the antiallodynic activity of vitamin B12 in a neuropathic pain model in the rat // *Proc. West Pharmacol. Soc.* 2004. Vol. 47. P. 92–94.
21. Jurna I., Carrison K.H., Kömen W. et al. Acute effects of vitamin B6 and fixed combinations of vitamin B1, B6 and B12 on nociceptive activity evoked in the rat thalamus: dose-response relationship and combinations with morphine and paracetamol // *Klin. Wochenschr.* 1990. Vol. 68 (2). P. 129–135.
22. Franca D.S., Souza A.L., Almeida K.R. et al. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice // *Eur. J. Pharmacol.* 2001. Vol. 421 (3). P. 157–164.
23. Moallem S.A., Hosseinzaden H., Farahi S. A study of acute and chronic anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of thiamine in mice // *Iran. Biomed. J.* 2008. Vol. 12(3). P. 173–178.
24. Song X.S., Huang Z.J., Song X.J. Thiamine suppressed thermal hyperalgesia, inhibits hyperexcitability, and lessens alterations of sodium currents in injured, dorsal root ganglion neurons in rats // *Anesthesiol.* 2009. Vol. 110(2). P. 387–400.
25. Eckert M., Schejbal P. Therapy of neuropathies with a vitamin B combination. Symptomatic treatment of painful diseases of the peripheral nervous system with a combination preparation of thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin // *Fortschr. Med.* 1992. Vol. 110 (29). P. 544–548.
26. Jurna I. Analgetic and analgesia-potentiating action of B vitamins // *Schmerz*. 1998. Vol. 12 (2). P. 136–141.
27. Mauro G.L., Martorana U., Cataldo P. et al. Vitamin B in low back pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled study // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2000. Vol. 4 (3). P. 53–58.
28. Данилов А.Б. Витамины группы В в лечении острых болей в спине: миф или реальность? // *Лечащий врач*. 2007. № 4. С. 1–8.
29. Keim H.A., Kirkaldy-Willis W.H. Low back pain // *Clin. Symp.* 1980. Vol. 32 (6). P. 1–35.
30. Hawkey C., Kahan A., Steinbrück K. et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment // *Br. J. Rheumat.* 1998. Vol. 37. P. 1142–1147.

Актуальные вопросы диагностики ангиодистонических нарушений вибрационного генеза

к.м.н. Т.А. Азовскова, к.м.н. Н.Е. Лаврентьева, к.м.н. Н.В. Вакурова

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Вибрационная болезнь (ВБ) – профессиональное заболевание, вызываемое длительным воздействием производственной вибрации, характеризующееся хроническим течением, полиморфностью клинической симптоматики с преимущественным поражением сосудистой, нервной и скелетно-мышечной систем [12].

Формирование клинической симптоматики ВБ зависит от способа передачи и направления воздействия вибрации на человека, ее параметров (частоты, амплитуды, виброускорения), длительности влияния, сочетания вибрационного воздействия с другими вредными производственными факторами (охлаждение, шум, физические нагрузки), индивидуальными особенностями организма [1, 11].

Производственная вибрация оказывает общебиологическое действие на любые клетки, ткани, органы, но прежде всего воспринимается рецепторами вибрационной чувствительности. Под влиянием афферентных импульсаций от этих рецепторов рефлекторно возникают ответные реакции в нейронах спинного мозга, вегетативных центрах различных уровней, ретикулярной формации, гипоталамической области и корковых зонах головного мозга. И, как следствие их застойного возбуждения, возникает дисрегуляция нервно-рефлекторных, нейрогуморальных и гормональных механизмов [2].

Наиболее характерны нарушения механизмов регуляции сосудистого тонуса. Установлено, что вибрация способна вызывать рефлекторные нарушения вегетативно-сосудистой регуляции, связанной с состоянием спинномозговых ганглиев и вегетативных центров, ретикулярной формации промежуточного мозга. При ВБ могут нарушаться обычные соотношения во взаимодействии адрено- и холинореактивных структур головного мозга, приводящие к значительному повышению тонуса всей неспецифической восходящей активирующей ретикулярной формации. Возможно развитие гипоталамических нарушений, для которых характерна неустойчивость показателей обмена катехоламинов, более выраженная во время вегетативных кризов или при функциональных пробах [2, 3].

Фазные сдвиги в состоянии симпатoadренальной системы и обмена катехоламинов играют важную роль в патогенезе ВБ и проявляются на начальной стадии уси-

лением ее активности. При этом повышается экскреция катехоламинов и их биологических предшественников (дофамина) в суточной моче. По мере прогрессирования заболевания отмечается снижение их экскреции, что является признаком истощения адаптационных возможностей организма. У больных с ВБ вначале повышаются, а затем снижаются пороги чувствительности α -адренорецепторов периферических сосудов, что приводит к развитию вазоспазмов даже при небольших выбросах катехоламинов [3].

Исследователями отмечены активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и ее значение в развитии сосудистых нарушений при ВБ. Зависимость уровня альдостерона от тяжести ВБ и, следовательно, выраженности метаболических, гипоксических и микроциркуляторных расстройств позволяет отнести его к гормональным факторам риска ангиопатий при ВБ [18].

Способствуют нарушению микроциркуляции и ее прогрессированию изменения в свертывающей системе крови. Гиперкоагулирующие изменения всех биохимических показателей объясняются повышением выделения в кровь адреналина, который стимулирует образование прокоагулянтов и способствует их активации. Отмечены достоверные сдвиги в гепариновом обмене: снижение уровня свободного гепарина крови, повышение гепаринлиазной активности крови. Изменения агрегатного состояния крови достоверно коррелируют с тяжестью микроциркуляторных расстройств [13, 15].

Таким образом, приоритетное значение в патогенезе ВБ имеют сосудистые нарушения, связанные как с прямым повреждающим действием вибрации на эндотелий сосудов, так и с развитием сложных регуляторных расстройств с одновременным или последовательным формированием нейрогормональных и рефлекторных нарушений, приводящих к изменению микроциркуляции и транскапиллярного обмена с прогрессированием тканевой гипоксии [6]. Дефицит кислорода приводит к нарушению окислительных процессов, проницаемости сосудов. Некомпенсированная активация перекисного окисления липидов и истощение антиоксидантной системы – важнейшие звенья патогенеза микроангиопатий вибрационного генеза [4].

Результатом реализации нейрорефлекторных, нейрогуморальных, нейрорецепторных патогенетических механизмов является развитие одного из основных синдромов ВБ от воздействия как локальной, так и общей вибраций – **периферического ангиодистонического синдрома**, в т. ч. с приступами ангиоспазма (синдром или феномен Рейно). В международном списке профессиональных болезней (2010 г.) используется аббревиатура VWF (vibration induced white finger) – синдром «белого пальца», обусловленный вибрацией [12].

При воздействии общей вибрации возможно развитие не только периферического, но и церебрального ангиодистонического синдрома.

Клинически периферический ангиодистонический синдром проявляется жалобами на боли в конечностях, онемение кистей и стоп, их похолодание, повышенную зябкость, чувствительность к холоду. Объективно отмечаются изменение цвета кожных покровов (бледность, цианоз, «мраморность»), понижение температуры кожи преимущественно в дистальных отделах конечностей (акрогипотермия), возможна отечность кистей и стоп [11]. На этом фоне характерны внезапно возникающие приступы «побеления» пальцев, сменяющиеся цианозом, затем гиперемией и болевыми ощущениями (синдром Рейно). Приступы «побеления» пальцев при ВБ чаще наблюдаются при охлаждении.

Феномен Рейно при воздействии вибрации (VWF) характеризуется центральным вазоконстрикторным эффектом, вызываемым длительным воздействием агрессивной вибрации и местными изменениями в мелких сосудах (утолщение мышечной стенки, эндотелиальное повреждение, функциональные изменения рецепторов). В патогенезе VWF могут играть роль вазоактивные вещества, иммунологические факторы, вязкость крови, воздействие холода [21].

При первичном синдроме Рейно, в отличие от вибрационного феномена, приступы чаще провоцируются эмоциями, характерны симметричное поражение, очень частые приступы, фоновой патологии не обнаруживают при наблюдении в течение как минимум 2 лет, отсутствуют изменения при капилляроскопии, уровень дигитального артериального кровотока не изменен [19].

Приоритетное значение в диагностике имеет оценка тяжести сосудистых нарушений, которая позволяет определить степень выраженности ВБ, качественно провести экспертизу профессиональной трудоспособности пострадавшего работника, назначить рациональное лечение.

Для общей оценки выраженности сосудистых нарушений и динамики процесса рекомендуется метод комплексной клинической характеристики синдрома Рейно с учетом частоты и продолжительности вазоспазма, локализации, фазности, условий возникновения, характера субъективных ощущений и трофических нарушений.

Выраженность сосудистых нарушений при ВБ лежит в основе ее классификации, а их формулировка при постановке диагноза должна отражать современные представления о сущности патологических изменений, раз-

вивающихся при воздействии вибрации, степень функциональных нарушений [14, 17].

При 1-й степени выраженности ВБ от воздействия локальной вибрации периферический ангиодистонический синдром верхних конечностей может проявлять себя как самостоятельно, так и в сочетании с сенсорными нарушениями (синдромом сенсорной полиневропатии), приступов ангиоспазма может не быть либо могут диагностироваться редкие приступы феномена Рейно (ФР1, ФР2 по классификации VWF).

Периферический ангиодистонический синдром верхних конечностей при 2-й степени выраженности ВБ проявляется частыми приступами феномена Рейно, возникающими не только при охлаждении, но и спонтанно (ФР3 по классификации VWF).

Нельзя полностью исключить возможность формирования 3-й степени выраженности ВБ от воздействия локальной вибрации, критериями которой можно признать частые приступы феномена Рейно с развитием трофических нарушений в пальцах рук (ФР4 по классификации VWF).

Клиническое течение ВБ от действия общей вибрации в зависимости от степени выраженности ангиодистонического синдрома имеет свои особенности и закономерности.

1-я степень проявляется ранними церебральными или периферическими ангиодистоническими синдромами, которые, как правило, предшествуют симптомам поражения нервной системы.

2-я степень выраженности ВБ от воздействия общей вибрации может проявляться сочетанием церебральных и периферических ангиодистонических нарушений.

Феномен Рейно при воздействии общей вибрации проявляется достаточно редко, поэтому его диагностика может рассматриваться как критерий 2-й степени ВБ от воздействия общей вибрации.

В диагностике сосудистых нарушений используются общепринятые и специальные методы исследования. Особенно ценными из дополнительных методов являются те, которые позволяют количественно оценить выраженность ангиодистонических расстройств, проследить их изменения в динамике [20].

Диагностические критерии ВБ должны иметь высокую чувствительность и специфичность. **Для диагностики сосудистых нарушений наиболее информативными признаны:**

1. Кожная термометрия с холодной нагрузкой (холодовой пробой).

Температуру кожи определяют электротермометром, чаще на тыльной поверхности дистальных фаланг пальцев рук. У здоровых людей температура кожи на пальцах рук обычно колеблется в пределах 27–31°C при разнице температур в симметричных точках обеих кистей не более 0,2–0,4°C. При ВБ температура кожи дистальных отделов верхних конечностей значительно снижается (до 18–20°C), выявляется термоасимметрия в 0,6–1°C и более. Особую диагностическую ценность имеет скорость восстановления температуры после холодной пробы. После измерения кожной темпера-

туры кисти погружают в воду (температура воды +4°C) на 3 мин. После прекращения пробы вновь измеряют температуру кожи и определяют время ее восстановления до исходных величин. У здоровых людей восстановление исходной температуры наступает обычно не позднее чем через 20–25 мин. При ВБ наблюдается замедленное восстановление температуры – до 40 мин и более.

Визуально оценивается наличие побеления пальцев рук и обязательно указывается число фаланг, что обозначает положительную оценку пробы.

2. Капилляроскопия помогает оценить степень изменений в мелких сосудах. Рекомендуется исследовать капилляры ногтевого ложа IV пальца обеих рук. При исследовании обращают внимание на фон и окраску (в норме фон бледно-розовый), количество капиллярных петель (не менее 8 капилляров в 1 мм). В норме каждая петля имеет изогнутую форму в виде шпильки, артериальные отделы короче венозных, кровотоки гомогенные. Состояние капилляров обычно характеризуется как нормальное, спастическое, спастико-атоническое или атоническое. У больных ВБ наблюдается спастико-атоническое, реже спастическое или атоническое состояние капилляров.

В последние годы возросло внимание к новой модификации биомикроскопических методов исследования – широкопольной капилляроскопии ногтевого ложа, которая обладает большей разрешающей способностью в плане детализации структурных изменений ногтевого ложа, применяется для диагностики феномена Рейно.

При компьютерной капилляроскопии первичная информация обрабатывается с помощью специального программного обеспечения, которое позволяет измерять:

- диаметр капилляров;
- скорость капиллярного кровотока;
- количество сладжей;
- величину периваскулярной зоны.

Критерии степени выраженности расстройств микроциркуляции при проведении компьютерной капилляроскопии представлены ниже.

Расстройства микроциркуляции 1-й степени (преходящие):

- скорость – ниже 400 мкм/с, но выше 320 мкм/с;
- сладж-феномен отсутствует;
- стазов нет;
- периваскулярная зона – не более 100 мкм.

Изменения могут носить функциональный, легко-обратимый характер и не требуют приема каких-либо антиагрегантных средств.

Расстройства микроциркуляции 2-й степени (преходящие):

- скорость – ниже 320 мкм/с, но выше 250 мкм/с;
- сладж-феномен, количество агрегатов – не более 2–3 за 10 с;
- стазов нет;
- периваскулярная зона – от 100 до 110 мкм.

Изменения также могут носить функциональный обратимый характер, требуют контроля показателей микроциркуляции и, возможно, приема антиагрегантных средств.

роциркуляции и, возможно, приема антиагрегантных средств.

Расстройства микроциркуляции 3-й степени:

- скорость – ниже 250 мкм/с, но выше 200 мкм/с;
- сладж-феномен выражен, количество агрегатов – 5–6 за 10 с;
- стазы не более чем в 20% от общего количества наблюдаемых капилляров, не более 3 с;
- периваскулярная зона – от 110 до 125 мкм.

Изменения могут быть обратимыми, требуют регулярного контроля показателей микроциркуляции и приема антиагрегантных средств.

Расстройства микроциркуляции 4-й степени:

- скорость – ниже 200 мкм/с;
- сладж-феномен выражен, количество агрегатов – более 7 за 10 с;
- стазы более чем в 30% сосудов, свыше 3 с;
- периваскулярная зона – более 125 мкм.

Изменения требуют медикаментозной коррекции антиагрегантными средствами и регулярного контроля показателей микроциркуляции.

3. Ультразвуковое сканирование сосудов.

Для эффективной диагностики периферических сосудистых нарушений у больных ВБ рекомендуется использовать триплексное ультразвуковое сканирование (В-сканирование, доплерография и цветное картирование потока крови).

Основными ультразвуковыми показателями, определяющими расстройства гемодинамики в дистальных отделах верхних конечностей при ВБ, являются конечная диастолическая скорость и индекс резистивности [9, 10].

Критериями тяжести ВБ являются следующие гемодинамические нарушения: на ранних стадиях заболевания нарушения гемодинамики возникают только в артериях кистей, при 1-й степени ВБ распространяются на артерии предплечья, при 2-й степени выявляются нарушения венозного оттока и венозные застои.

4. Термография (тепловизиография) – метод регистрации естественного теплового излучения тела человека в невидимой инфракрасной области электромагнитного спектра. Инфракрасная термография позволяет получить изображение теплового рельефа поверхности тела и измерить температуру на любом участке поверхности тела с точностью до десятых долей градуса.

Для ВБ характерно снижение интенсивности свечения дистальных отделов конечности вплоть до полной термоампутации одного или нескольких пальцев. Могут выявляться проксимально-дистальная термоасимметрия и снижение абсолютной температуры конечностей [8].

При необходимости проводятся исследование пальцевого кровотока методом лазер-доплер-флоуметрии, ангиография, дигитальная плетизмография, неинвазивная спектрофотометрия [7].

Необходимо отметить, что для диагностики ВБ отдельно взятые показатели самостоятельного значения не имеют из-за отсутствия их строгой специфичности.

Принципы профилактики и лечения ангиодистонических нарушений вибрационного генеза

Необходимо исключить провоцирующие факторы, воздействие вибрации, переохлаждения, обеспечить рациональное трудоустройство. Рекомендуются ношение перчаток, исключение курения, употребления крепкого чая, кофе, приема β -адреноблокаторов, клонидина, алкалоидов спорыньи. Показана тренировка сосудов, предполагающая контрастные ванночки для кистей и стоп с постепенно возрастающим градиентом температуры.

Фармакотерапия включает вазодилататоры: препаратами выбора остаются дигидропиридины (нифедипин 30–90 мг/сут, лучше ретардные формы). При плохой переносимости нифедипина назначают амлодипин, дилтиазем.

Возможно применение селективных блокаторов 5-HT₂-серотониновых рецепторов (кетансерин по 20–60 мг/сут), α -адреноблокаторов (празозин), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, никотиновой кислоты (не более 1 г/сут), наложных пластырей и мазей, содержащих нитроглицерин.

При прогрессирующем синдроме Рейно рекомендуется применение алпростатида (простагландин E₁). Препарат вводится в/в, капельно в дозе 20–40 мкг в 250 мл физиологического раствора в течение 2–3 ч через 1 сут или ежедневно, на курс 10–20 вливаний. Первоначальное действие алпростатида может проявиться уже после 2–3-го вливания, но более стойкий эффект отмечается после окончания курса лечения и выражается в снижении частоты, продолжительности и интенсивности атак синдрома Рейно, уменьшении зябкости, онемения и болей. Положительное действие алпростатида обычно сохраняется в течение 4–6 мес., рекомендуется проводить повторные курсы лечения (2 р./год).

Для улучшения реологических свойств крови назначаются пентоксифиллин по 800–1200 мг/сут, дипиридамол по 300–400 мг/сут. При лечении синдрома Рейно следует учитывать необходимость длительной многолетней терапии и нередко – комплексное применение препаратов разных групп. Лекарственную терапию рекомендуется сочетать с применением других методов лечения (гипербарическая оксигенация, рефлексотерапия, психотерапия, физиотерапия).

Литература

1. Артамонов В.Г., Мухин Н.А. Профессиональные болезни. 4-е изд. перераб. и доп. М.: Медицина, 2004. 480 с.
2. Артамонов В.Г., Колесова Е.Б., Кускова Л.В., Швалева О.В. Некоторые современные аспекты патогенеза вибрационной болезни // Медицина труда и промышленная экология. 1999. № 2. С. 1–4.
3. Аманбеков У.А., Баттакова Ш.Б., Отарбаева М.Б., Фазылова М.-Д.А., Абдикулова А.А. Состояние вегетативной нервной системы при вибрационной болезни у горнорабочих // Медицина труда и промышленная экология. 2006. № 4. С. 8–10.
4. Воробьева Е.Н., Осипова И.В., Батанина И.А., Антропова О.Н., Борисова Л.В. Изменения оксидантно-антиоксидантного статуса у больных вибрационной болезнью // Клиническая лабораторная диагностика. 2008. № 9. С. 59.
5. Герасименко О.Н., Шпагина Л.А., Железняк М.С. Оптимизация диагностики вибрационной болезни // Гигиена: прошлое, настоящее, будущее: научн. тр. / ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана. Вып. 1. М., 2001. С. 270–273.
6. Горенков Р.В. Клинико-патогенетические аспекты сосудистых нарушений при вибрационной болезни: Автореф. дисс.... докт. мед. наук. М., 1999. 41 с.
7. Гинзбург М.Л. Лазерная доплеровская флоуметрия и спектрофотометрия в диагностике и оценке эффективности лечения микроциркуляторных нарушений у больных вибрационной болезнью: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2005. С. 2–15.
8. Гныдюк А.В. Термометрия кожи конечностей на различных стадиях вибрационной болезни // Врачебное дело. 1991. № 3. С. 94–96.
9. Горенков Р.В., Любченко П.Н. Ультразвуковое исследование в В-режиме магистральных артерий верхних конечностей у больных вибрационной болезнью // Медицина труда и промышленная экология. 2002. № 1. С. 39–41.
10. Кожина И.Н. Ультразвуковое исследование периферической сосудистой системы при вибрационной болезни // Эхография. 2000. Т. 1. № 4. С. 458–462.
11. Косарев В.В., Бабанов С.А. Вибрационная болезнь // Справочник поликлинического врача. 2008. № 11. С. 16–22.
12. Лагутина Г.Н., Прокопенко Л.В., Рудакова И.Е. Вибрационная болезнь в условиях современности: Мат-лы II Всеросс. съезда врачей-профпатологов. Ростов-на-Дону, 2006. С. 186–188.
13. Любченко П.Н., Алексеева Г.А., Плаксина Г.В. Состояние реологических свойств крови у больных вибрационной болезнью: Актуальные проблемы профессиональных заболеваний: клиника, диагностика, лечение. Сб. науч. тр. М., 1997. С. 60–62.
14. Пенкнович А.А., Пригода Л.Н., Суетина Е.Н. О классификации вибрационной болезни от воздействия локальной вибрации // Медицина труда и промышленная экология. 2004. № 7. С. 29–31.
15. Потеряева Е.Л. Роль нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в патогенезе вибрационных микроангиопатий // Бюллетень СО РАМН. 2004. № 4 (114). С. 52–53.
16. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27 апреля 2012г. № 417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний».
17. Шпагина Л.А., Захаренков В.В. Сравнительный анализ клинических проявлений вибрационной болезни разной степени выраженности // Медицина труда и промышленная экология. 2006. № 6. С. 20–23.
18. Шпагина Л.А., Герасименко О.Н., Шпагин И.С., Чачибая З.К., Зуева М.А. Ремоделирование периферических сосудов при кардиоваскулярной патологии: вопросы патогенеза и лечения с использованием телмисартана // Медицина труда и промышленная экология. 2008. № 11. С. 4–9.
19. Anderson M.E., Moore T.L., Lunt M., Herrick A.L. The 'distal-dorsal difference': a thermographic parameter by which to differentiate between primary and secondary Raynaud's phenomenon // Rheumatology. 2007. Vol. 46. № 3. P. 533–538.
20. Allen J.A., Doherty C.C., Mc Grann S.Br. Objective testing for vasospasm in the hand arm vibration syndrome // J. Ind. Med. 1992. Vol. 49, № 10. P. 688–693.
21. Noel B. Pathophysiology and classification of the vibration white finger // Int. Arch. Occup. Environ. Health. 2000. Vol. 73, № 3. P. 150–155.

**Календарный план мероприятий
непрерывного повышения квалификации медицинских работников
на март-апрель 2015 год**



11 марта

Эксклюзивное образование: Амбулаторный прием. Сессия №5:

«В поликлинику пришла проверка: спасайся кто может или деловая встреча коллег?!»

Руководитель сессии: Профессор **А.Л.Верткин**, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «МГМСУ им.А.И.Евдокимова» МЗ РФ, заслуженный деятель науки РФ

Место проведения: Здание Правительства Москвы, Москва, ул. Новый Арбат, д.36/9

12 марта

IV Научно-практическая конференция

«Здоровье иммунной системы. Онкологические заболевания»

Председатель и научный руководитель: Профессор **Ю.П.Резников**, главный внештатный специалист по клинической иммунологии ГМУ УДП РФ, научный руководитель по иммунологии ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ

Место проведения: Центральный Дом Ученых РАН, Москва, ул. Пречистенка, д.16

25 марта

XX Юбилейная научно-практическая конференция

«Фармакотерапия болезней уха, горла, носа с позиций доказательной медицины»

Председатели и научные руководители: Профессор **А.С.Лопатин**, научный руководитель по оториноларингологии ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ, Президент Российского общества ринологов; Профессор **В.С.Козлов**, заведующий кафедрой оториноларингологии ФГБУ «УНМЦ» УДП РФ; чл.-корр. РАН; Профессор **Г.З.Пискунов**, главный специалист по оториноларингологии ГМУ УДП РФ, кафедра оториноларингологии ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ

Место проведения: Центральный Дом Ученых РАН, Москва, ул. Пречистенка, д.16

31 марта

Научно-практическая конференция

«Эндоскопия и гастроэнтерология»

Председатель и научный руководитель: Профессор **О.Н.Минушкин**, главный гастроэнтеролог ГМУ УДП РФ, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ «УНМЦ» УДП РФ

Научный секретарь: **Г.А.Елизаветина**, к.м.н., кафедра гастроэнтерологии ФГБУ «УНМЦ» УДП РФ

Место проведения: Центральный Дом Ученых РАН, Москва, ул. Пречистенка, д.16

9 апреля

XVIII Научно-практическая конференция

«Актуальные вопросы неврологии в современном мире»

Председатель и научный руководитель: Профессор **В.И.Шмырев**, главный невролог ГМУ УДП РФ, заведующий кафедрой неврологии ФГБУ «УНМЦ» УДП РФ

Научный секретарь: **А.С.Васильев**, доцент кафедры неврологии ФГБУ «УНМЦ» УДП РФ

Место проведения: Здание Правительства Москвы, Москва, ул. Новый Арбат, д.36/9

15 апреля

VI Научно-практическая конференция

«Сахарный диабет 2 типа, сопутствующие заболевания и осложнения»

Председатели и научные руководители: Профессор **А.М.Мкртумян**, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ЛФ ГБОУ ВПО «МГМСУ им.А.И.Евдокимова» МЗ РФ; к.м.н. **И.И.Захарьян**, ведущий советник ГМУ УДП РФ

Место проведения: Здание Правительства Москвы, Москва, ул. Новый Арбат, д.36/9

23 апреля

XVI Научно-практическая конференция

«Фармакотерапия аллергических заболеваний с позиций доказательной медицины»

Председатель и научный руководитель: Профессор **Л.А.Горячкина**, главный аллерголог ГМУ УДП РФ, заведующая кафедрой клинической аллергологии ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ

Место проведения: Центральный Дом Ученых РАН, Москва, ул. Пречистенка, д.16

28 апреля

XIX Научно-практическая конференция

«Фармакотерапия болезней органов пищеварения с позиций доказательной медицины»

Председатель и научный руководитель: Профессор **О.Н.Минушкин**, главный гастроэнтеролог ГМУ УДП РФ, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ «УНМЦ» УДП РФ

Научный секретарь: **Г.А.Елизаветина**, к.м.н., кафедра гастроэнтерологии ФГБУ «УНМЦ» УДП РФ

Место проведения: Центральный Дом Ученых РАН, Москва, ул. Пречистенка, д.16

Координатор **МЕДЗНАНИЯ⁺**

☎ +7(495) 614 40 61, 614 43 63

✉ info@medq.ru, www.medq.ru

Реклама

Амелотекс®

*И спина не болит,
и суставы в порядке!*

*И боль
уходит
быстро*

КомплигамВ®

*Комплекс витаминов В
с лидокаином.
Больно не будет!*

- Селективный ингибитор ЦОГ-2
- Оказывает быстрое обезболивающее действие
- Обладает хорошей переносимостью
- Хондронейтрален

- Способствует восстановлению поврежденных нервных волокон
- Обладает анальгезирующим действием

КомплигамВ®

Вит. В1 (тиамин) 100 мг
Вит. В6 (пиридоксин) 100 мг
Вит. В12 (цианокобаламин) 1 мг
+ Лидокаин 20 мг

Раствор для внутримышечного введения, 2 мл №10
2 мл №5



Амелотекс®

Мелоксикам

Таблетки 7,5 мг №20
15 мг №10, №20

Раствор для внутримышечного введения, 15 мг/1,5 мл №3
15 мг/1,5 мл №5

Гель 1% туба 50 г

