

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И АЛГОРИТМЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

КАРДИОЛОГИЯ

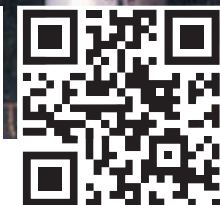
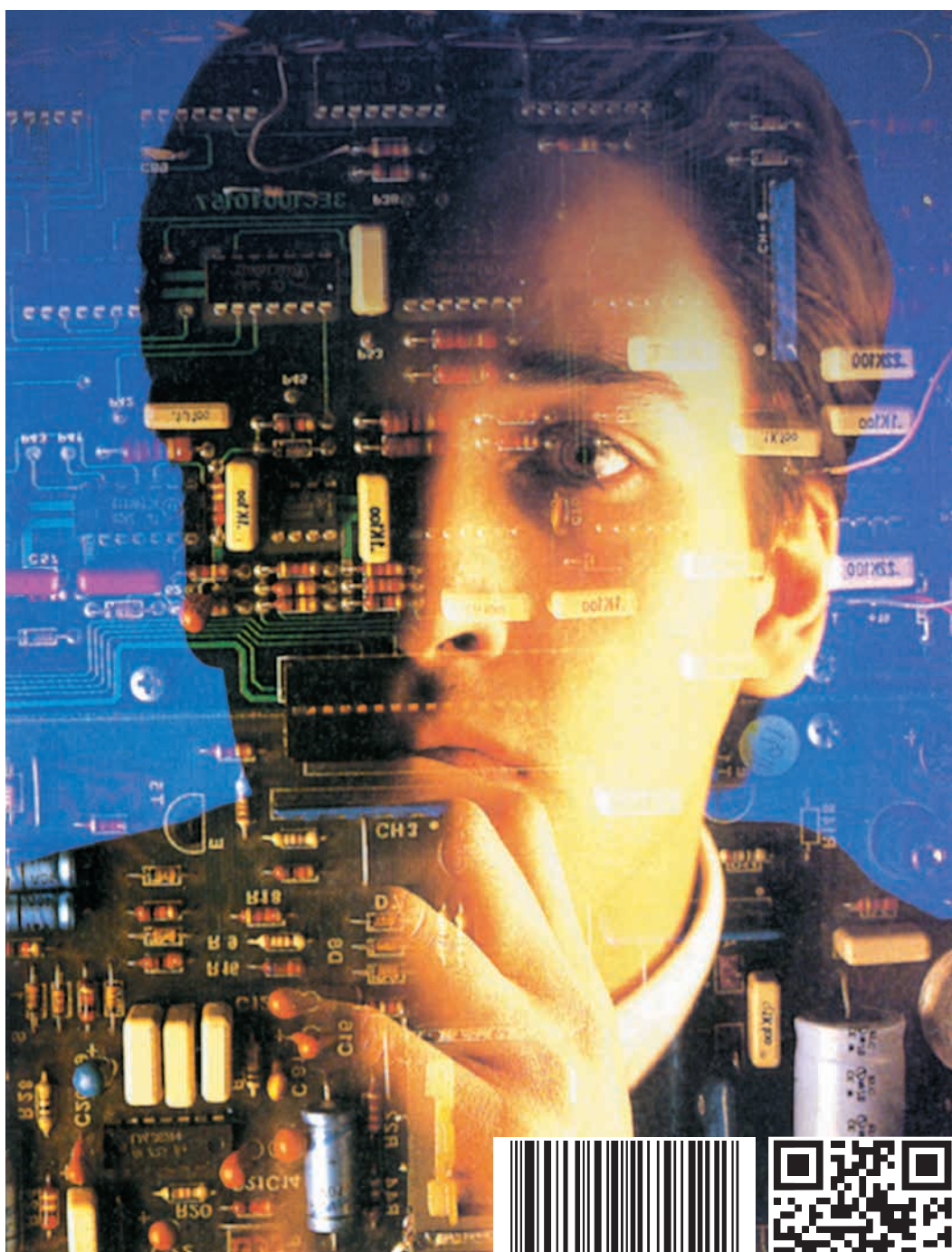
Новые рекомендации Европейского кардиологического общества по дислипидемиям; значимость гиперурикемии у больных с сердечно-сосудистым риском и возможности его снижения

РЕВМАТОЛОГИЯ

Международная классификация функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья; данные реальной клинической практики по лечению больных анкилозирующим спондилитом

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Персонализированная терапия кислотозависимых заболеваний ЖКТ; возможности снижения риска НПВП-гастропатии; эволюция терапии пробиотиками в клинике внутренних болезней



АПИЗАРТРОН® – сочетание природного компонента и современных технологий



Сделано в Германии



**Три
лечебных
эффекта**

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ
ОБЕЗБОЛИВАЮЩИЙ
РАЗОГРЕВАЮЩИЙ

Ферменты:
фосфолипазы А2 и В,
гиалуронидаза,
фосфатаза
и альфа-глюкозидаза

расщепляют молекулы
межклеточного вещества,
проникновение яда
в ткани человека
с последующей
резорбцией в кровь

ПЧЕЛИНЫЙ ЯД
(апитоксин)

Биогенные амины:
гистамин,
ацетилхолин

Основные компоненты:
меллитин (40–50% сухой массы)
апамин (2–3% сухой массы)
МСД-пептид, тертиапин, секапин

стабилизация
лизосомальных
мембран

Метилсалицилат
нестероидное
противовоспалительное
средство

Аллилизотиоцианат
очищенный
стандартизованный
экстракт
горчичного
масла

обладает местным
раздражающим действием
(раздражает чувствительные
нервные окончания кожи)

необратимо
блокирует
циклооксигеназы
1 и 2 типов

образование
и высвобождение
эндогенных биологически
активных веществ

подавление болевых
импульсов в результате
возникновения
отвлекающего эффекта

расширение
кровеносных
сосудов

снижение выработки
простагландинов

препятствие
развитию
воспалительного
процесса

снижение
болевых
ощущений

согревающий эффект,
который развивается через несколько
минут после нанесения мази
и достигает максимума в течение 20–30 мин

местное снижение
тонуса мышц
и повышение
их эластичности

АПИЗАРТРОН®

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ

ОБЕЗБОЛИВАЮЩИЙ ЭФФЕКТ

РАЗОГРЕВАЮЩИЙ ЭФФЕКТ

Апитоксин

Метилсалицилат

Аллилизотиоцианат



Представительство фирмы «Эспарма ГмбХ» в России:
115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 706
тел.: +7 (499) 579-33-70. Рег. уд. П N012631/01 от 19.12.2008

Феррум Лек®

Железа (III) гидроксид полимальтозат

железо, нужное
как воздух*



Per. № П N012698/01

- Стойкое повышение уровня гемоглобина¹
- В 2 раза лучше переносится по сравнению с солевыми препаратами^{1, 2}
- В 1,5 раза быстрее заполняет депо по сравнению с солевыми препаратами¹
- Возможность принять всю суточную дозу препарата одномоментно³

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Феррум Лек®. МНН: Железа (III) гидроксид полимальтозат. РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N012698/01. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки жевательные. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: лечение латентного дефицита железа (дефицит железа без анемии); лечение клинически выраженной железодефицитной анемии; повышенная потребность в железе во время беременности и в период грудного вскармливания, донорства крови, интенсивного роста, вегетарианства и пожилого возраста. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: установленная гиперчувствительность к железу(III) гидроксид полимальтозату или к любому вспомогательному веществу; перегрузка железом (например, гемосидероз, гемохроматоз); нарушение утилизации железа (например, свинцовая анемия, сидерохрестическая анемия, талассемия); анемия, не связанная с дефицитом железа (например, гемолитическая анемия или мегалобластная анемия, вызванная недостатком витамина B12); детский возраст до 12 лет (в связи с необходимостью назначения малых доз в этой возрастной группе рекомендуется использовать препарат Феррум Лек®, сироп 10мг/мл). ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Феррум Лек® в целом переносится хорошо. Побочные эффекты преимущественно носят легкий и преходящий характер. По данным ВОЗ нежелательные реакции, классифицированные как часто встречающиеся (частота развития $\geq 1/100$, < 1/10 случаев): изменение цвета кала, диарея, тошнота, диспепсия. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ: В качестве меры предосторожности женщинам детородного возраста и женщинам в период беременности и грудного вскармливания следует принимать препарат Феррум Лек® только после консультации с врачом. Рекомендуется проводить оценку соотношения пользы и риска. Неблагоприятное влияние на плод при применении железа(III) гидроксид полимальтозата маловероятно. Маловероятно, что применение железа(III) гидроксид полимальтозата женщинами, кормящими грудью, способно привести к нежелательным эффектам у ребенка. Предполагается, что прием препарата Феррум Лек® не должен оказывать влияния на суточную потребность в инсулине у пациентов с сахарным диабетом. 1 жевательная таблетка содержит 0,04 хлебных единиц.

¹ Ortiz R, Toblli JE, Romero JD et al. Efficacy and safety of oral iron(III) polymaltose complex versus ferrous sulfate in pregnant women with iron-deficiency anemia: a multicenter, randomized, controlled study. J Matern Fetal Neonatal Med 2011;24:1-6. Открытое контролируемое рандомизированное многоцентровое исследование по изучению эффективности и безопасности железа (III)-ГПК и сульфата железа в дозе 200 мг в сутки в терапии ЖДА у беременных женщин. Участники - 80 беременных женщин старше 16 лет на 18-26-й неделе беременности с диагностированной железодефицитной анемией. Первая группа - 40 пациенток - получала 2 раза в сутки по 100 мг железа (III)-ГПК во время или после еды в течение 90 дней. 2 группа - препарат сульфата железа по аналогичной схеме. Было показано достоверное сопоставимое повышение уровня гемоглобина от исходного значения на 60-й и 90-й день для обеих препаратов, и в 1,5 раза лучшее повышение уровня ферритина в группе железа (III)-ГПК к 60-му дню терапии ($p < 0,04$). Препарат железа (III)-ГПК отличался более благоприятными параметрами безопасности по сравнению с сульфатом железа.

² Toblli JE, Brignoli R. Iron(III)-hydroxide polymaltose complex in iron deficiency anemia / review and meta-analysis. Arzneimittelforschung 2007;57:431-438. Мета-анализ 6 клинических исследований, 557 взрослых пациентов с железо-дефицитной анемией. 319 - принимали железа (III)-гидроксид-полимальтозный комплекс (ГПК), 238 пациентов - сульфат железа в эквивалентных дозах. Длительность терапии составляла 8-13 недель. Уровень гемоглобина по окончании терапии достоверно не отличался в обеих группах пациентов ($p = 0,93$). Препарат железа (III)-ГПК достоверно реже вызывал нежелательные побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта ($p < 0,001$).

³ Инструкция по применению препарата Феррум Лек® (П N012698/01).

* Железо - микроэлемент, на 75-80% содержащийся в гемоглобине (Рефров В.Г., Тромова О.А. Витамины и микроэлементы. - М.: «Алея-В», 2003. - С. 607 с ил. (с. 318). RU1903973648

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ) РАБОТНИКОВ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

ЗАО «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3; тел.: +7 (495) 660-75-09; www.sandoz.ru

Реклама.

25
ЛЕТ
ВРОССИИ

SANDOZ A Novartis
Division

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн А.Д., академик РАН, д.м.н., профессор

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бабанов С.А., д.м.н., профессор, зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Гладышев Д.В., д.м.н., зам. глав. врача по хирургии, СПб ГБУЗ «Городская больница №40», Санкт-Петербург

Древаль А.В., д.м.н., профессор, зав. каф. эндокринологии, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Дутов В.В., д.м.н., профессор, зав. каф. урологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Ефремов Е.А., д.м.н., зав. отделом андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Заплатников А.Л., д.м.н., профессор, кафедра педиатрии, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Иванов С.А., д.м.н., профессор, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

Карпов Ю.А., д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва

Кириенко А.И., академик РАН, д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии №1 ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Куташов В.А., д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Лещенко И.В., д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

Логотова Л.С., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва

Маркова Т.П., д.м.н., профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. гастроэнтерологии, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Олисова О.Ю., д.м.н., профессор, зав. каф. кожных болезней, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Пирадов М.А., академик РАН, д.м.н., профессор, директор, ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Свистушкин В.М., д.м.н., профессор, зав. каф. болезней уха, горла и носа, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Федоскова Т.Г., д.м.н., зав. лабораторией молекулярных механизмов аллергии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Чичасова Н.В., д.м.н., профессор, кафедра ревматологии ИПО, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Яковлев С.В., д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Аведисова А.С., д.м.н., профессор, руководитель отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

Анциферов М.Б., д.м.н., профессор каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Барбараш О.Л., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

Бельская Г.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Гепле Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Игнатова Г.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. терапии ФПИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Колобухина Л.В., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств Института вирусологии им. Д.И. Иванова ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Козлов Р.С., д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Кривобородов Г.Г., д.м.н., профессор, кафедра урологии и андрологии ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Парфенов А.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, зам. директора по научной и координационной работе ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава России

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Туровский А.Б., д.м.н., старший научный сотрудник ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, Москва

Фриго Н.В., д.м.н., заместитель директора по научной работе ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» ДЗМ, Москва

Хасанов Р.Ш., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор Приволжского филиала ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Казань

Шляпников С.А., д.м.н., профессор, руководитель Городского центра тяжелого сепсиса ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Шостак Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

PMЖ

№ 12, 2019

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 1117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8
Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55
Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru
URL: <http://www.rmj.ru>

директор

А.М. Шутая

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинские редакторы

Н.Ш. Бегмуродова

Л.С. Ладенкова

редакторы-корректоры

В.Н. Калинина

Т.В. Дека

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

Е.Л. Соснина

М.М. Андрианова

дизайн

Д.Б. Баранов

В.В. Рочев

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3
Тираж 75 000 экз. Заказ № 270801

Распространяется по подписке (индекс 57972)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзором)

Свидетельство о регистрации средства
массовой информации

ПИ №ФС77-73421 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей,
в связи с чем на него не распространяются требования
Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ

«О защите детей от информации,
причиняющей вред их здоровью и развитию»

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

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных
изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2017 – 0,731

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

20.12.2019

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «PMЖ»

Журнал «PMЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлекцией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.

2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.

3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.

4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдения.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт – Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи – до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц (до 24 000 знаков).

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблиц и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 5–10 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru

Содержание

КАРДИОЛОГИЯ

Рекомендации Европейского кардиологического общества по дислипидемиям 2019 года: новое для практикующего врача

В.В. Кашталап, А.И. Ершова, А.Н. Мешков, О.Л. Барбараш 4

Особенности клинико-функциональных изменений у больных с ХСН ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ

В.В. Евдокимов, А.Г. Евдокимова, Е.Н. Ющук 8

XIV Национальный конгресс терапевтов.

Новые возможности снижения сердечно-сосудистого риска в РФ (пострелиз) 14

XIV Национальный конгресс терапевтов. Гиперурикемия — эволюция значимости

в популяции больных с сердечно-сосудистым риском (пострелиз) 18

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Влияние различных видов сахароснижающей терапии на концентрацию бета-гидроксипирата у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Д.А. Лебедев, Я.А. Колчанова, А.Ю. Бабенко 22

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса в эндокринологической практике. Клиническое наблюдение

Т.Ю. Демидова, Е.Ю. Грицкевич, Е.В. Волкова 25

Манифестная форма первичного гиперпаратиреоза. Клиническое наблюдение

Т.Ю. Демидова, Ю.С. Кишкович 29

РЕВМАТОЛОГИЯ

Применение в ревматологической практике Международной классификации функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья

Р.Р. Ахунова, Г.Р. Ахунова 33

Лечение больных анкилозирующим спондилитом — данные реальной клинической практики

В.И. Мазуров, Е.А. Василенко, Е.А. Трофимов, А.М. Дадалова, Р.Р. Самигуллина, И.З. Гайдукова 37

Пчелиный яд на службе у человека

Л.Н. Елисеева, З.А. Басте, М.И. Бочарникова, Н.Ю. Тихомирова, Т.М. Будашова 41

ТЕРАПИЯ

Анемия в практике врача-терапевта: новый взгляд на старую проблему

В.Н. Ларина 44

Гендерные и возрастные особенности статуса витамина D (25(OH)D) в России

Т.М. Желтикова, Д.Г. Денисов, М.А. Мокроносова 51

Современные подходы к оптимизации лекарственной терапии острой респираторной инфекции у детей

Е.В. Каннер, С.В. Николаева, Ю.Н. Хлыповка, Н.М. Лапкин, И.Д. Каннер 57

Комплексное лечение никотиновой зависимости: возможности повышения эффективности

Н.С. Антонов, Г.М. Сахарова 62

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Эрозивно-язвенные гастродуоденопатии у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей

А.И. Долгушина, А.А. Селянина, А.С. Кузнецова, А.А. Барышников, М.Р. Алипаныхов, А.Р. Молчанова 69

Возможности снижения риска НПВП-гастропатии у больных остеоартритом

В.Н. Дроздов, Е.В. Ших, Н.Б. Лазарева 74

XIV Национальный конгресс терапевтов. Персонализированная терапия

кислотозависимых заболеваний ЖКТ (пострелиз) 79

Влияние полиморфизма гена PNPLA3 на течение неалкогольной жировой болезни печени

К.Л. Райхельсон, В.П. Ковязина, Д.В. Сидоренко, В.Д. Назаров, С.В. Лапин, В.Л. Эмануэль, Н.В. Марченко, Л.К. Пальгова, Э.А. Кондрашина, А.Ю. Барановский 85

Эволюция терапии пробиотиками в клинике внутренних болезней

А.Н. Казюлин, А.Ю. Гончаренко, Е.Е. Павлеева, И.Е. Калягин 89

Рекомендации Европейского кардиологического общества по дислипидемиям 2019 года: новое для практикующего врача

Д.м.н. В.В. Кашталап^{1,2}, к.м.н. А.И. Ершова³, к.м.н. А.Н. Мешков³,
член-корр. РАН О.Л. Барбараш^{1,2}

¹ФГБНУ НИИ КПССЗ, Кемерово

²ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово

³ФГБУ НМИЦПМ Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В обзорной статье представлен оригинальный анализ клинических рекомендаций по ведению пациентов с дислипидемиями Европейского кардиологического общества и Европейского общества атеросклероза (2019). Клинические исследования продемонстрировали эффективность терапии моноклональными антителами к PCSK9 в снижении уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) сверх уровней, достигнутых при интенсивном лечении статинами, что привело к значительному снижению сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) атеросклеротического генеза, в т. ч. с острым коронарным синдромом. С позиции клинической значимости для практикующих специалистов авторы акцентировали внимание на новых данных по оценке риска, целям терапии и медикаментозным препаратам, направленным на коррекцию маркеров дислипидемии и снижение риска развития неблагоприятных ССС. Обозначены перспективные стратегии для достижения более строгих, по сравнению с предыдущими версиями рекомендаций, целей терапии. Рекомендации по ведению пациентов с дислипидемиями 2019 г. содержат целый ряд новых положений, направленных на дальнейшее снижение бремени ССЗ в европейских странах. Строгое выполнение практикующими врачами основных положений новых рекомендаций является необходимым условием, которое позволит снизить заболеваемость и смертность от ССЗ в Российской Федерации, что является стратегической задачей отечественного здравоохранения.

Ключевые слова: клинические рекомендации, дислипидемия, риск, статины, розувастатин.

Для цитирования: Кашталап В.В., Ершова А.И., Мешков А.Н., Барбараш О.Л. Рекомендации Европейского кардиологического общества по дислипидемиям 2019 года: новое для практикующего врача. РМЖ. 2019;12:4–7.

ABSTRACT

2019 Dyslipidemia Guidelines from the European Society of Cardiology: news for the medical practitioner
V.V. Kashtalap^{1,2}, A.I. Ershova³, A.N. Meshkov³, O.L. Barbarash^{1,2}

¹Kemerovo State Medical University

²Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

³National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow

The article presents an original analysis of 2019 Dyslipidemia Guidelines for patient management from the European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society. Clinical studies have demonstrated therapeutic efficacy with monoclonal antibodies targeting PCSK9 in reducing low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels above levels achieved with intensive statin therapy, which led to a significant reduction in cardiovascular events (CVE) in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases (CVD), including acute coronary syndrome. From the standpoint of clinical significance for medical practitioners, the authors focused on new data on risk assessment, therapy goals and medications aimed at correcting dyslipidemia markers and reducing the risk of adverse CVE. The promising treatment tactics are specified for achieving more stringent (vs. previous versions) recommendations and goals of therapy. 2019 Dyslipidemia Guidelines for patient management contain a number of new provisions aimed at further reducing the CVD burden in European countries. Strict implementation of the main provisions in new recommendations is a necessary condition that will reduce the CVD incidence and mortality in the Russian Federation, which is a strategic task of national health care.

Keywords: clinical recommendations, dyslipidemia, risk, statins, rosuvastatin.

For citation: Kashtalap V.V., Ershova A.I., Meshkov A.N., Barbarash O.L. 2019 Dyslipidemia Guidelines from the European Society of Cardiology: news for the medical practitioner. RMJ. 2019;12:4–7.

ВВЕДЕНИЕ

Прошло три года с момента выхода последних рекомендаций по ведению пациентов с дислипидемиями Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества атеросклероза (EAS). За это время крупные клинические исследования продемонстрировали эффективность терапии моноклональными антителами к PCSK9 в снижении уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) сверх уровней, достигнутых при интенсивном

лечении статинами, что привело к значительному снижению сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) атеросклеротического генеза, в т. ч. с острым коронарным синдромом (ОКС) [1]. Важно отметить, что в этих исследованиях, по-видимому, не было нижнего порога уровня ХС-ЛПНП, при котором отсутствовала клиническая польза от лечения [2].

Исследование IMPROVEIT с эзетимибом показало большую пользу комбинированной терапии у пациентов

с сахарным диабетом (СД), нежели у пациентов без СД, что отражает более высокий абсолютный риск ССС у пациентов с СД [3]. К настоящему времени, в основном по данным исследований с менделевской рандомизацией, появилось больше информации о генетических факторах, влияющих на уровни ХС-ЛПНП и риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) [4]. Все это привело к выходу в 2019 г. новых рекомендаций по ведению пациентов с дислипидемиями и пересмотру целого ряда ключевых аспектов диагностики и лечения таких пациентов. Информирование врачей и научных сотрудников об основных нововведениях в рекомендациях 2019 г. является целью данной работы.

НОВОВВЕДЕНИЯ В ОЦЕНКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

МСКТ коронарных артерий. Благодаря распространению мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) коронарных артерий для оценки выраженности атеросклероза в коронарном русле и получению новых данных о прогностической значимости той или иной степени поражения коронарного бассейна [5] в новых рекомендациях по диагностике и лечению дислипидемий уделено отдельное внимание интерпретации результатов МСКТ коронарных артерий. Теперь лица с многососудистым поражением коронарного бассейна, по данным МСКТ коронарных артерий, а именно со стенозами >50% как минимум в двух коронарных артериях должны быть отнесены к категории очень высокого ССР, что было показано при 6-летнем наблюдении за асимптомными пациентами в исследовании CONFIRM [5].

Сахарный диабет. Необходимо четкое определение органов-мишеней, акцент на длительность заболевания. Ранее всех пациентов с СД относили к категории высокого и очень высокого риска. Теперь определение риска зависит от возраста пациента и длительности СД. Ряд пациентов может быть отнесен даже к группе умеренного риска: молодые пациенты (моложе 35 лет с СД 1 типа, моложе 50 лет с СД 2 типа) без дополнительных факторов риска с длительностью СД <10 лет. Согласно новым рекомендациям по дислипидемиям пациенты с СД (1 или 2 типа) и поражением органа-мишени или тремя большими факторами риска относятся к категории очень высокого ССР, при этом в рекомендациях четко прописано, что подразумевается под поражением органов-мишеней: микроальбуминурия, ретинопатия, нейропатия. Лица с СД 1 типа и длительностью заболевания >20 лет также имеют очень высокий ССР. В других случаях, при течении СД ≥ 10 лет или наличии как минимум одного какого-либо фактора риска, пациенты относятся к категории высокого ССР. Кроме традиционных факторов риска учитывают такой фактор, как неалкогольная жировая болезнь печени [6].

Семейная гиперхолестеринемия. Больные с семейной гиперхолестеринемией безусловно относятся к категории как минимум высокого ССР, при этом давно известно, что популяция лиц с семейной гиперхолестеринемией весьма неоднородна: при наличии других факторов риска, независимых от гиперлипидемии, прогноз хуже, чем у лиц без дополнительных факторов риска [7]. В итоге в новых рекомендациях по диагностике и лечению дислипидемий к категории очень высокого риска отнесены не только те больные с семейной гиперхолестеринемией, у кого уже есть развившееся ССЗ атеросклеротического генеза, но и больные с дополнительными большими факто-

рами риска (артериальная гипертензия, курение, ожирение, низкий уровень ХС-ЛПВП, повышенный уровень липопротеина (а), СД [7]).

Атеросклеротические бляшки в сонных и/или бедренных артериях. В рекомендациях 2019 г. по сравнению с предыдущими больше внимания уделено визуализирующим методам обследования, позволяющим точнее установить низкий или умеренный ССР. Если в предыдущей версии было рекомендовано рассматривать атеросклеротические бляшки сонных артерий как модификатор риска (класс рекомендаций IIb), то теперь при выявлении бляшек в сонных или бедренных артериях при проведении УЗИ артерий, несмотря на низкий или умеренный ССР по шкале SCORE, пациента следует отнести к категории высокого ССР (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности В). Ряд крупных исследований, в т. ч. метаанализ, подтверждают связь атеросклеротических бляшек в сонных или бедренных артериях с риском развития крупных ССС [8–10], в то же время возникает вопрос о правомерности одинакового подхода к пациентам, например, с единственной и множественными бляшками, с гиперэхогенной и гипоэхогенной бляшкой и т. д. Так, U. Baber et al. при наблюдении за асимптомными лицами (средний возраст 69 лет) показали, что риск развития крупных ССС увеличивается со степенью поражения каротидных артерий, однако не отличается от риска у пациентов с минимальным поражением каротидных артерий (1-я тертиль суммарной площади бляшек в сонных артериях) и пациентов без атеросклеротических изменений в сонных артериях [11].

Индекс коронарного кальция >100. В новых рекомендациях к модификатору ССР, более сильному, чем атеросклеротическая бляшка в периферических артериях, отнесен индекс коронарного кальция. Если раньше лиц с индексом Агатсона >400 относили к категории более высокого ССР, то согласно новым рекомендациям индекс Агатсона >100 у лиц низкого или умеренного ССР по шкале SCORE свидетельствует о высоком ССР (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности В) [12].

ХС-ЛПНП >4,9 ммоль/л. Доказано, что лиц с выраженным повышением уровня холестерина следует относить к категории высокого риска, однако и в шкале SCORE, и в предыдущей версии рекомендаций по дислипидемиям в оценке риска использовался только общий холестерин. Согласно последней версии рекомендаций все пациенты с уровнем ХС-ЛПНП >4,9 ммоль/л (>190 мг/дл) вне зависимости от наличия ССЗ атеросклеротического генеза относятся к категории высокого риска, а следовательно, требуют назначения гиполипидемической терапии. В *post-hoc* анализе исследования WOSCOPS было показано преимущество такого подхода в первичной профилактике: снижение риска ИБС на 28%, сердечно-сосудистой смертности на 25% и общей смертности на 18% в результате лечения правастатином 40 мг/сут в течение 20 лет [13].

Липопротеин (а) >180 мг/дл. Повышенный уровень липопротеина (а) ассоциирован с увеличением риска развития ССЗ атеросклеротического генеза. Результаты одного из последних исследований показали, что уровень липопротеина (а) >180 мг/дл по риску развития ССЗ атеросклеротического генеза является эквивалентом семейной гиперхолестеринемии [14], в связи с чем вне зависимости от риска, определенного по шкале SCORE, у пациента с повышенным уровнем липопротеина (а), согласно новым рекомендациям, как минимум высокий ССР.

Новая шкала SCORE. В рекомендациях по ведению больных с дислипидемиями 2019 г. представлена обновленная версия широко применяемой шкалы SCORE, позволяющей оценить риск развития фатальной ССЗ в течение ближайших 10 лет. Новая шкала позволяет определять риск у лиц в возрасте до 70 лет, а не 65, как это было ранее. В новом варианте SCORE пересмотрено сочетанное влияние факторов и возраста на ССР, в результате снижена завышенная оценка риска у пожилых людей в исходной диаграмме SCORE [15]. Кроме того, в новую версию SCORE не включен уровень общего холестерина (ОХС) 8 ммоль/л, т. к. лица с таким уровнем ОХС автоматически должны быть отнесены как минимум к категории высокого ССР.

ЦЕЛЕВЫЕ УРОВНИ АТЕРОГЕННЫХ КОМПОНЕНТОВ ЛИПИДОГРАММЫ

В новой версии рекомендаций по дислипидемиям ESC и EAS представлены обновленные целевые уровни атерогенных фракций липидограммы, которые одновременно являются маркерами ССР [липопротеины низкой плотности (ХС-ЛПНП), триглицериды (ТГ), липопротеины не высокой плотности (ХС-нЛПВП)] и факторами, которые подлежат активной медикаментозной коррекции.

В частности, для ХС-ЛПНП (при первичной цели терапии) у пациентов очень высокого ССР определена цель снижения $<1,4$ ммоль/л и $\geq 50\%$ снижение от исходного уровня [16–18].

У пациентов высокого риска целевые значения ХС-ЛПНП должны в настоящее время, согласно рекомендациям, составлять $<1,8$ ммоль/л и $\geq 50\%$ снижение от исходного уровня (ранее в предыдущей версии европейских клинических рекомендаций эта цель была определена для категории очень высокого риска) [17, 18]. Важно отметить значимость добавления цели снижения ХС-ЛПНП на 50% и более. Эта цель автоматически достигается у всех пациентов с высоким уровнем ХС-ЛПНП, если у пациента достигнуты соответствующие целевые уровни: $<1,4$ ммоль/л или $<1,8$ ммоль/л. Однако у лиц с очень высоким ССР и исходно невысоким уровнем ХС-ЛПНП, например 2,2 ммоль/л, необходимо снизить уровень ХС-ЛПНП $<1,4$ ммоль/л, необходимо снизить ХС-ЛПНП на 50% и более, т. е. ниже 1,1 ммоль/л. Это же относится и к лицам с высоким ССР.

В новых рекомендациях также снизился целевой уровень ХС-ЛПНП для лиц с умеренным риском — $<2,6$ ммоль/л. Важно отметить, что впервые в европейских рекомендациях появился целевой уровень ХС-ЛПНП для лиц с низким риском и составил менее 3,0 ммоль/л.

Целевые уровни ХС-нЛПВП (вторичная цель терапии, редко используется в реальной клинической практике в России): $<2,2$; $<2,6$; $<3,4$ ммоль/л для пациентов очень высокого, высокого и умеренного риска соответственно [19, 20]. ХС-нЛПВП как ориентир эффективности терапии играет важную роль у лиц с уровнем ТГ более 4,5 ммоль/л, когда расчетным методом уровень ХС-ЛПНП получить нельзя, а возможности измерить уровень ХС-ЛПНП прямым методом нет.

В новой версии европейских рекомендаций определены целевые уровни и для аполипопротеина В в качестве вторичной цели терапии: <65 ; <80 ; <100 мг/дл для пациентов очень высокого, высокого и умеренного риска соответственно [21]. У лиц с гипертриглицеридемией показатель аполипопротеина В даже более информативен, чем ХС-нЛПВП. Целевые значения ТГ не указаны, однако значение ТГ $<1,7$ ммоль/л соответствует более низкому ССР.

Впервые в рекомендациях определено так называемое правило 2×2 (так его назвали отечественные эксперты), а именно: у пациентов с наличием ССЗ, у которых в течение 2 лет наблюдения на фоне приема максимально переносимой дозы статинов развивается второе ССМ (необязательно в одном сосудистом бассейне, это могут быть и инфаркт миокарда и ишемический инсульт), целевой уровень ХС-ЛПНП должен быть $<1,0$ ммоль/л (IIbV) [1]. Основанием для такой рекомендации послужили, в частности, результаты исследования FOURIER, в котором более 80% участников имели инфаркт миокарда в анамнезе: в результате достижения уровня ХС-ЛПНП 0,8 ммоль/л на фоне терапии ингибитором PCSK9 (эволюкумабом) было достигнуто снижение относительного риска развития ССС на 15% [22].

НОВШЕСТВА В ПОДХОДАХ К ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Как и во всех предыдущих версиях клинических рекомендаций, посвященных дислипидемиям, новые рекомендации предлагают активно убеждать пациентов в изменении образа жизни, а также применять медикаментозную терапию для первичной профилактики в зависимости от уровня риска по SCORE и исходного уровня ХС-ЛПНП. При вторичной профилактике медикаментозная терапия предлагается всем пациентам с уровнем ХС-ЛПНП от 1,4 ммоль/л и более (IIaA).

В качестве основного компонента медикаментозной терапии в текущей версии клинических рекомендаций рассматриваются статины. При этом указывается, что для достижения целей терапии у пациентов в зависимости от ССР необходимо применять высокоинтенсивные статины в максимально переносимых дозах (IA). Если с помощью монотерапии статинами в максимально переносимых дозах не удастся добиться обозначенных в рекомендациях целей, необходимо использовать комбинированный подход к терапии и присоединить эзетимиб (I B). Если и в этом случае целей не удастся достичь, то необходимо использование комбинации статина, эзетимиба и третьей группы препаратов — ингибиторов PCSK9 (IA для вторичной профилактики и IIbV — для первичной). Такой подход к терапии позволяет суммарно снизить исходный уровень ХС-ЛПНП на 85% [23].

При подтвержденной непереносимости любых доз статинов в качестве терапевтического агента для лечения дислипидемий необходимо использовать эзетимиб (IIaC). Если на фоне применения эзетимиба целевые уровни не достигнуты, при подтвержденной непереносимости статинов может обсуждаться присоединение к лечению ингибитора PCSK9 (IIbC).

В отношении пациентов с гипертриглицеридемией (ТГ $>2,3$ ммоль/л) в качестве терапии первой линии для снижения ССР у пациентов с высоким риском рекомендуется использование статинов (IB). У пациентов с высоким и очень высоким риском и уровнем ТГ 1,5–5,6 ммоль/л, несмотря на использование статинов, следует применять эйкозапентаэновую кислоту в дозе 4 г/сут в комбинации со статином (IIaB).

Для первичной профилактики у пациентов с целевыми значениями ХС-ЛПНП и уровнем ТГ $>2,3$ ммоль/л может обсуждаться применение фенофибрата и безафибрата в комбинации со статинами (IIbV). Такой же подход предлагается для пациентов с высоким риском (IIbC).

В рекомендациях также описываются подходы к ведению дислипидемий у пациентов отдельных категорий, включая семейную гиперхолестеринемия, СД, хрониче-

скую болезнь почек, ОКС. Новой и принципиально важной рекомендацией по ведению больных с ОКС является назначение ингибиторов PCSK9 лицам с недостижимым целевым уровнем на фоне высокоинтенсивной терапии статином в максимальной дозе и эзетимибом еще во время госпитализации, т. е. как можно быстрее после развития острого ССС (ИаС). В экспериментальных и клинических исследованиях установлено, что развитие инфаркта миокарда сопровождается повышением уровня PCSK9 [24]. В свою очередь, повышение уровня PCSK9 у пациентов с ОКС ассоциировано с увеличением риска ССС в течение последующего года, что и послужило основанием для включения рекомендации по назначению ингибиторов PCSK9 в первые дни после развития ОКС [25].

Общая идеология рекомендаций исходит из того, что на начальном этапе необходима прицельная и строгая стратификация ССР при первичной профилактике с учетом отягощающих риск факторов. Все пациенты, имеющие: индекс по шкале SCORE $\geq 10\%$; СД с поражением органов-мишеней; тяжелые проявления хронической болезни почек; семейную гиперхолестеринемию с атеросклеротическими ССЗ; установленный диагноз атеросклеротического ССЗ либо морфологические проявления атеросклероза (бляшка $>50\%$), выявленные с помощью любой визуализационной технологии, относятся к категории очень высокого риска и требуют для достижения строго установленного уровня ХС-ЛПНП агрессивной и чаще всего комбинированной терапии статинами в максимально переносимых дозах, эзетимибом и ингибиторами PCSK9, если использование предыдущих двух опций терапии не увенчалось достижением установленных целей. Таким образом, с нарастанием тяжести ССР усиливается агрессивность гиполипидемической терапии. Назначая липидснижающую терапию, врач снижает ССР. Эффективность такого подхода оценивают, соотнося достигнутые показатели липидограммы с установленными ранее целями терапии. Это базовое послание текущей редакции Европейских рекомендаций по ведению дислипидемий 2019 г.

Возможности использования высокоинтенсивной терапии статинами

Основой липидснижающей терапии являются высокоэффективные статины в максимально переносимых дозах (обеспечивающих снижение исходного уровня ХС-ЛПНП $\geq 50\%$). К таковым относятся аторвастатин в дозе 40–80 мг/сут и розувастатин в дозе 20–40 мг/сут.

Розувастатин — это холестеринснижающий лекарственный препарат из группы ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы, синтетический статин IV поколения. К достоинствам этого препарата относится то, что он лишь на 10% подвергается метаболизму системой цитохрома P450 — его изоферментом CYP2C9. Основная активность обусловлена действием неизменной молекулы розувастатина. При этом изофермент CYP2C9 участвует в метаболизме других лекарственных препаратов в гораздо меньшей степени, чем другие изоферменты, что обеспечивает очень низкий риск неблагоприятных лекарственных взаимодействий при приеме розувастатина.

Розувастатин в качестве высокоинтенсивного медикаментозного препарата для липидснижающей терапии доказал свою эффективность в целом ряде крупных международных рандомизированных клинических исследований (РКИ). В РКИ МЕТЕОР [26] показан эффект розувастатина в дозе 40 мг в отличие от плацебо в отношении атеросклероза сон-

ных артерий у 984 пациентов без ИБС. По истечении 2 лет наблюдения в группе розувастатина отмечена регрессия исходно выявленных атером, оцененная по уменьшению максимальной толщины комплекса интима-медиа ($p < 0,001$). Эти изменения ассоциировались со снижением значений ХС-ЛПНП почти на 49% от исходного уровня. Результаты РКИ МЕТЕОР подтвердили не только высокий липидснижающий эффект розувастатина, но и его способность замедлять прогрессирование атеросклероза и снижать общий ССР.

В исследовании STELLAR розувастатин 10 мг снижал уровень ХС-ЛПНП на 46%, ТГ на 20% и повышал уровень ХС-ЛПВП («хорошего» холестерина) на 8% [27]. При этом эффективность дозировок розувастатина 10–40 мг составила 52–63% в отношении снижения ХС-ЛПНП, тогда как другие статины (аторвастатин, правастатин, симвастатин в различных дозировках) не показывали таких эффектов.

Эффект розувастатина, применяемого для первичной профилактики, был оценен в РКИ JUPITER [28] с участием 17 802 пациентов без ИБС, инсульта, СД, со значениями ХС-ЛПНП < 130 мг/дл, высокочувствительного С-реактивного белка ≥ 2 мг/дл, ТГ < 500 мг/дл. Пациентов рандомизировали в группу розувастатина 20 мг или плацебо. В течение среднего периода наблюдения 1,8 года (максимальный период — 5 лет) в группе розувастатина значительно меньше развивались фатальные и нефатальные инфаркты миокарда, фатальные и нефатальные ишемические инсульты. Таким образом, высокий эффект розувастатина для первичной профилактики у пациентов с дислипидемией не вызывает сомнений.

То, что розувастатин в настоящее время все активнее используется и для вторичной профилактики, объясняется его высокой эффективностью в отношении снижения уровня ХС-ЛПНП. Доказательными в этом отношении являются результаты РКИ ASTEROID [29], где пациенты с ИБС (по данным проведенной коронарографии) получали розувастатин в дозе 40 мг/сут или плацебо в течение 2 лет. По итогам исследования уровень ХС-ЛПНП снижился на 53,2% в группе розувастатина, значения ХС-ЛПВП повышались почти на 15%, а также уменьшался объем индексной атеромы в коронарных артериях на 9% (по данным повторного проведения коронарографии). Важно подчеркнуть идеальный профиль безопасности розувастатина. За 2 года приема розувастатина в максимальной терапевтической дозировке не было выявлено ни одного клинически значимого случая гепатотоксического влияния, миопатии или рабдомиолиза. Таким образом, розувастатин в дозах от 10 до 40 мг/сут является высокоэффективным средством для коррекции дислипидемии у пациентов различного ССР, безопасным в отношении риска лекарственных взаимодействий и побочных эффектов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рекомендации по ведению пациентов с дислипидемиями 2019 г. содержат целый ряд новых положений, направленных на дальнейшее снижение бремени ССЗ в европейских странах. Строгое выполнение практикующими врачами основных положений новых рекомендаций является необходимым условием, которое позволит снизить заболеваемость и смертность от ССЗ в Российской Федерации, что является стратегической задачей отечественного здравоохранения [30].

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

Особенности клинико-функциональных изменений у больных с ХСН ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ

К.м.н. В.В. Евдокимов, д.м.н. А.Г. Евдокимова, д.м.н. Е.Н. Ющук

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) у больных ИБС часто сочетается с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), при этом клинико-функциональные особенности формирования данного коморбидного состояния недостаточно изучены.

Цель исследования: сравнительная оценка клинических и структурно-функциональных параметров сердца, состояния функции внешнего дыхания у больных ХСН II–III функционального класса (ФК) ишемического генеза при отсутствии и в сочетании с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения.

Материал и методы: в исследование включали пациентов в возрасте 50–75 лет с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 45\%$ (по Simpson). 1-ю группу составили 87 больных с ХСН ишемического генеза, 2-ю — 385 больных с ХСН ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ. Исходно всем пациентам проводили оценку клинического состояния, ЭхоКГ, суточное мониторирование артериального давления (АД) с одновременной регистрацией ЭКГ, функции внешнего дыхания (ФВД), качество жизни оценивали по нескольким шкалам. Толерантность к физической нагрузке изучали с помощью пробы с 6-минутной ходьбой (ТШХ).

Результаты исследования: у больных с ХСН и сопутствующей ХОБЛ отмечалось более тяжелое течение заболевания: высокий средний ФК ХСН, средняя величина одышки, снижение толерантности к физической нагрузке в пробе с ТШХ, большее количество больных с повышенным среднесуточным АД и среднесуточной ЧСС ≥ 90 /мин, увеличение частоты и продолжительности безболевого ишемии миокарда (ББИМ). Отмечены увеличение объема ЛЖ, его сферификация, гипертрофия неизмененных участков, повышение массы миокарда и миокардиального стресса, наличие диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ и правого желудочка (ПЖ), снижение ФВ ПЖ, значимая легочная гипертензия и обструктивно-рестриктивные изменения спирометрии.

Заключение: в группе больных с ХСН и сопутствующей ХОБЛ формируются взаимоотягощающие факторы, приводящие к развитию и прогрессированию структурно-функциональных нарушений левых и правых отделов сердца с формированием ДД ЛЖ и ПЖ, легочной гипертензии, нарастанию обструктивно-рестриктивных изменений ФВД, ухудшению качества жизни. Такие пациенты нуждаются в соответствующей медикаментозной коррекции.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, коморбидность.

Для цитирования: Евдокимов В.В., Евдокимова А.Г., Ющук Е.Н. Особенности клинико-функциональных изменений у больных с ХСН ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ. РМЖ. 2019;12:8–13.

ABSTRACT

Characteristics of clinical and functional changes in patients with ischemic CHF with concomitant COPD

V.V. Evdokimov, A.G. Evdokimova, E.N. Yuschuk

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Chronic heart failure (CHF) in patients with IHD is commonly combined with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), while the clinical and functional characteristics of this comorbid condition formation are insufficiently studied.

Aim: to assess comparatively the clinical and structural-functional parameters of the heart, respiratory function condition in patients with ischemic CHF of II–III FC in the absence and combination with moderate and severe COPD.

Patients and Methods: the study included patients aged 50–75 years with a left ventricular ejection fraction $\leq 45\%$ (according to Simpson). The first group consisted of 87 patients with ischemic CHF, and the second — 385 patients with ischemic CHF with concomitant COPD. Initially, clinical picture, echocardiography, Ambulatory Blood Pressure Monitoring with simultaneous ECG recording, the study of respiratory function, and life quality were evaluated with several scales in all patients. Physical exercise tolerance was studied with a 6-minute walk test (6MWT).

Results: patients with CHF with concomitant COPD had a more severe disease course: high mean CHF FC; average dyspnea grade; reduced physical exercise tolerance during 6MWT; greater number of patients with increased daily-average blood pressure and daily-average HR ≥ 90 per minute; elevated incidence and duration of painless myocardial ischemia (PLMI). There was an increase in LV volume, its spherification, hypertrophy of unchanged areas, increased myocardial mass and myocardial stress, the presence of LV and pancreas diastolic dysfunction (DD), decreased LVEF, significant pulmonary hypertension, and obstructive and restrictive spirometric patterns.

Conclusion: in the group with CHF and concomitant COPD, there are associated overburdened factors leading to the pathogenesis and progression of structural-functional disorders of left and right heart with the formation of LVDD, RVDD, pulmonary hypertension, obstructive and restrictive spirometric patterns of respiratory function, and life quality impairment. Thus, they need appropriate medical therapy.

Keywords: chronic heart failure, ischemic heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, comorbidity.

For citation: Evdokimov V.V., Evdokimova A.G., Yuschuk E.N. Characteristics of clinical and functional changes in patients with ischemic CHF with concomitant COPD. RMJ. 2019;12:8–13.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из актуальных проблем медицины во всем цивилизованном мире. Распространенность ХСН в России составляет 7–10%, а смертность от ХСН достоверно выше, чем в популяции, и составляет в среднем 6% в год. За последнее десятилетие отмечен рост заболеваемости ХСН, по мнению эпидемиологов, она станет основной причиной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в настоящем столетии [1].

Однако в реальной клинической практике пациент с ХСН ишемического генеза имеет сочетанные патологии, в частности хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), которая может негативно влиять на течение заболевания. ХОБЛ и ХСН являются двумя взаимоотягощающими заболеваниями, по данным разных авторов, сочетание их достигает от 35 до 62%, а смертность составляет в этой группе больных около 50% [2–6]. В таком развивающемся кардиопульмональном континууме ХОБЛ играет важную роль фактора риска, ухудшающего прогноз ХСН. Поэтому сочетание ХСН и ХОБЛ требует своевременной диагностики и эффективного лечения, которые основываются на отечественных и международных рекомендациях [1, 2, 7–9].

Установлено, что риск прогрессирования и смерти больных с ХОБЛ определяет уровень объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) [4–6]. При ХОБЛ с ранних стадий развивается не только местное (бронхолегочное), но и системное воспаление: повышается содержание С-реактивного белка, фибриногена, лейкоцитов, интерлейкинов (IL-1 β , IL-6, IL-8), фактора некроза опухоли α , молекул межклеточной адгезии (VCAM-1). Активированные нейтрофилы, синтезирующие избыточное количество свободнорадикальных окислов, приводят к усилению дисфункции эндотелия с развитием патологических реакций на клеточном уровне, затем и на полиорганном. На этом фоне развивающаяся гипоксемия при ХОБЛ еще больше способствует развитию эндотелиальной дисфункции и нарастанию легочной гипертензии. Таким образом, создаются дополнительные условия для прогрессирования кардиоваскулярной патологии на фоне гиперактивности симпатoadrenalовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС), парасимпатической систем, играющих важную роль в патогенезе и ХСН, и ХОБЛ [7–10].

В литературе на современном этапе имеются четкие представления об особенностях структурно-функциональной перестройки сердечно-сосудистой системы при ХСН ишемического генеза, однако при кардиопульмональной патологии изменения миокарда левых и правых отделов сердца недостаточно изучены, не определено их место в общем процессе ремоделирования при указанной коморбидности.

Цель работы: сравнительная оценка клинических данных, структурно-функциональных параметров сердца, состояния функции внешнего дыхания у больных с ХСН II–III функционального класса (ФК) ишемического генеза при отсутствии и в сочетании с ХОБЛ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В соответствии с поставленной целью нами было обследовано 472 больных в возрасте 50–75 лет с ХСН II–III ФК ишемического генеза (постинфарктный кардиосклероз). Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) у всех больных была менее 45%. Больные находились на стационарном лечении и после подписания информированного согласия на участие в исследовании распределялись в 2 группы.

1-ю группу составили 87 больных с ХСН ишемического генеза (контрольная группа), средний возраст — 62,4 \pm 3,2 года, среди них было 70 (80,5%) мужчин, 17 (19,5%) женщин. Во 2-ю группу включили 385 больных, страдающих ХСН ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ II–III (среднетяжелой и тяжелой) степени течения заболевания, средний возраст — 66 \pm 4,1 года, среди них 292 (76%) — мужчины, 93 (24%) — женщины. Наличие ХСН устанавливалось на основании жалоб больного, анамнеза (перенесенный инфаркт миокарда), оценки клинического состояния, данных ЭКГ, ЭхоКГ, лабораторных методов исследования согласно Национальным рекомендациям ВНОК и ОССН (2016 г.).

Диагноз ХОБЛ устанавливался на основании рекомендаций Международной программы GOLD.

В исследование включались больные, имеющие анамнез курения \geq 10 пачка/лет, страдающие ХОБЛ с дыхательной недостаточностью I–II степени. Легочный процесс был вне обострения. Для количественной оценки выраженности дыхательной недостаточности использовали шкалу одышки MRC в модификации шкалы Флетчера.

В исследование не включали пациентов, имеющих ХСН IV ФК (по NYHA), острый инфаркт миокарда в течение 6 мес., предшествовавших включению в исследование, врожденные и приобретенные пороки сердца, дилатационную и гипертрофическую кардиомиопатию, стойкую артериальную гипотензию (с систолическим АД (САД) менее 90 мм рт. ст.) или артериальную гипертензию (АГ) III степени, злокачественную АГ, текущее обострение ХОБЛ, бронхиальную астму без формирования ХОБЛ, стеноз почечных артерий, выраженные нарушения функции печени и почек.

Всем больным проводили комплексное клинико-инструментальное обследование. Ключевыми моментами в оценке клинического состояния были определение ФК ХСН, степени выраженности одышки по MRC, степени выраженности ХОБЛ.

Оценка ФК ХСН проводилась с помощью пробы с 6-минутной ходьбой (ТШХ) и по Шкале оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева (2000 г.). Оценка качества жизни больных проводилась с использованием опросников Medical Research Council Dyspnea Scale (шкала MRC), Респираторного опросника Госпиталя св. Георгия (ST-George Respiratory Questionnaire (SGRQ), опросника Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) для больных с ХСН.

Исследование параметров внутрисердечной гемодинамики, структурно-функционального состояния сердца с оценкой ФВ желудочков и степени легочной гипертензии (среднее давление в легочной артерии — срДЛА) оценивали с помощью ЭхоКГ на аппарате VOLUSON 730 Expert (GE, США) с использованием двухфазной (В-режим), одномерной (М-режим) эхокардиографии и доплерографии согласно стандартной методике, рекомендованной Европейским обществом ЭхоКГ. Показатели нормы на данном аппарате были получены при обследовании 21 здорового лица без сердечно-сосудистой патологии.

Для объективизации диагноза ХОБЛ и оценки степени тяжести бронхообструкции проводилось исследование функции внешнего дыхания (ФВД) на спирометре открытого типа Spiro USB (Великобритания) по стандартной методике. Бронходилатационный тест считался обратимым при приросте ОФВ₁ более 15% (или 200 мл). При проведении спирометрии определялись: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁),

а также соотношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ (индекс Генслера $<70\%$, подтверждающий наличие ХОБЛ), максимальные объемные скорости выдоха (МОС 25%, 50%, 75%, характеризующие состояния крупных, средних и мелких бронхов соответственно). Степень тяжести ХОБЛ (в исследовании принимали участие пациенты с GOLD II степени и GOLD III степени) определяли в зависимости от уровня постбронходилатационного $ОФВ_1$: для среднетяжелой степени тяжести — $50\% \leq ОФВ_1 < 80\%$ от должного, тяжелой степени — $30\% \leq ОФВ_1 < 50\%$ от должного.

Для контроля АД, сердечного ритма и выявления эпизодов ишемии миокарда применяли СМАД с одновременной регистрацией ЭКГ.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 7.0 (StatSoft, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В таблице 1 представлены клинико-анамнестические характеристики обследуемых больных по группам. Исходно обе группы были сопоставимы по соотношению полов, ФК ХСН, степени выраженности одышки, длительности ХСН, показателям ФВ ЛЖ. Однако больные с ХСН и кардиопульмональной патологией были старше по возрасту, среди них было больше курильщиков, у них наблюдались повышенные значения ФК, одышки, ИМТ (более 30 кг/м^2), большая частота и выраженность АГ, приступов стенокардии (в основном II ФК), мерцательной аритмии, повышенная ЧСС ($>90/\text{мин}$), более частые отеки нижних конечностей, более низкие результаты пробы ТШХ и качество жизни, определяемое по опроснику MLHFQ и ШОКС. У всех больных ХСН ШОКС позволила оценить не только выраженность каждого из симптомов, но и определить суммарную тяжесть состояния пациента. Так, у больных с кардиопульмональной патологией ХСН была более тяжелой, показатели в баллах по ШОКС были существенно выше, различия были статистически достоверны ($p < 0,05$).

По результатам анализа исходных показателей СМАД с одновременной регистрацией ЭКГ установлено, что во 2-й группе больных с ХСН и кардиопульмональной патологией были более значимо повышены среднесуточные показатели САД и диастолической АД (ДАД), временной гипертензивный индекс (ВГИ), вариабельность ДАД. Кроме того, достоверно ($p < 0,05$) больше было больных с ББИМ, с повышенным числом эпизодов и длительностью ББИМ, которая в прогностическом плане так же опасна, как и болевая форма. Результаты СМАД с одновременной регистрацией ЭКГ представлены в таблице 2.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХСН II–III ФК И ИБС В СОЧЕТАНИИ С ХОБЛ

При анализе исходных показателей внутрисердечной гемодинамики и структурно-функционального состояния левых отделов сердца у больных с ХСН ишемического генеза и ХСН в сочетании с ХОБЛ мы наблюдали дилатацию полостей ЛЖ, что подтверждается превышающими норму индексированными размерами конечно-диастолического и конечно-систолического объемов (ИКДО ЛЖ, ИКСО ЛЖ). Являясь одним из критериев отбора, ФВ ЛЖ была заведомо низкой, колебалась в 1-й группе от 29

Таблица 1. Клиническая характеристика групп наблюдения

| Признак | 1-я группа, ХСН - ИБС (n=87) | 2-я группа, ХСН - ИБС-ХОБЛ (n=385) | p 1-2 |
|---------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|-------|
| Возраст, лет | 62,4±3,2 | 66,3±4,1 | <0,05 |
| Мужчин/женщин | 70/17 | 292/93 | >0,05 |
| Курильщики, чел. (%) | 18 (21%) | 335 (87%) | <0,05 |
| Индекс курящего человека, пачка/лет | 12,2±2,1 | 18,7±5,2 | <0,05 |
| ХСН II ФК, чел. (%) | 56 (64%) | 243 (63%) | >0,05 |
| ХСН III ФК, чел. (%) | 31 (36%) | 142 (37%) | >0,05 |
| Средняя величина ФК | 2,5±0,12 | 2,68±0,45 | >0,05 |
| Одышка I степени, чел. (%) | 34 (39%) | 139 (36%) | >0,05 |
| Одышка II степени, чел. (%) | 53 (61%) | 246 (64%) | >0,05 |
| Средняя величина одышки | 1,65±0,4 | 1,85±0,5 | >0,05 |
| Мерцательная аритмия, чел. (%) | 25 (28,7%) | 130 (34%) | <0,05 |
| Приступы стенокардии, чел. (%) | 19 (22%) | 123 (32%) | <0,05 |
| Прием ИГКС, % | – | 88 (23%) | – |
| ИМТ, кг/м ² | 27,5±3,8 | 29,4±3,7 | <0,05 |
| ИМТ > 30 кг/м ² , чел. (%) | 20(23%) | 140 (36%) | <0,05 |
| АГ 1–2 ст., чел. (%) | 50 (57%) | 258 (67%) | <0,05 |
| Слабость, утомляемость, чел. (%) | 69 (79%) | 385 (100%) | <0,05 |
| Акроцианоз, чел. (%) | 44 (50%) | 277 (72%) | <0,05 |
| Набухание шейных вен, чел. (%) | 39 (45%) | 270 (70%) | <0,05 |
| Влажные хрипы в легких, чел. (%) | 70 (80%) | 315 (82%) | >0,05 |
| ЧСС в покое >90, чел. (%) | 69 (79%) | 327 (85%) | <0,05 |
| Гепатомегалия, чел. (%) | 54 (62%) | 285 (74%) | <0,05 |
| Отеки, чел. (%) | 50 (57%) | 339 (88%) | <0,05 |
| ТШХ, м | 330±42 | 305±45 | <0,05 |
| Средний балл по MLHFQ | 57,2±7,1 | 67,9±5,6 | <0,05 |
| Средний балл по SGRQ | – | 69,6±5,2 | – |
| ХОБЛ II стадии, чел. (%) | – | 231 (60%) | – |
| ХОБЛ III стадии, чел. (%) | – | 154 (40%) | – |
| Длительность ХСН, мес. | 30,5±5,4 | 29,3±5,1 | >0,05 |
| ФВЛЖ, % (ФК II) | 38,2±4,1 | 36,3±2,9 | >0,05 |
| ФВЛЖ, % (ФК III) | 33,4±3,8 | 32,4±2,1 | >0,05 |
| Средняя ФВЛЖ, % | 35,7±3,9 | 34,3±2,4 | >0,05 |
| ШОКС | 6,4±0,4 | 7,9±0,6 | <0,05 |

до 44,7%, составляя в среднем $35,7 \pm 3,9\%$, во 2-й группе — от 26 до 44%, в среднем $34,9 \pm 2,4\%$. В результате исследования было показано, что у больных с ХСН и ХОБЛ изменения касались и диастолической дисфункции ЛЖ (ДД ЛЖ).

Таблица 2. Исходные показатели СМАД с одновременной регистрацией ЭКГ у исследуемых больных

| Признак | 1-я группа, ХСН (n=87) | 2-я группа, ХСН + ХОБЛ (n=385) |
|---|------------------------|--------------------------------|
| Среднесуточное САД/ДАД, мм рт. ст. | 131,4/77,8±17,1/14,2 | 140,2/82,1±14,8/14,6* |
| Временной гипертонический индекс САД/ДАД, % | 56,3/50,1±10,1/8,3 | 62,5/49,9±19,3/11,1* |
| Вариабельность САД/ДАД, мм рт. ст. | 14,2/13,9±1,3/2,2 | 13,2/29,9±2,6/2,5* |
| Суточный индекс САД/ДАД, % | 7,6/5,2±1,2/0,9 | 4,1/3,4±2,9/2,4 |
| Среднесуточная ЧСС, уд./мин | 86,5±5,3 | 92,1±5,7* |
| Пациенты с ББИМ, % (n) | 52% (45) | 64% (246)* |
| Число эпизодов ББИМ, % | 7,1±2,1 | 15,8±6,4* |
| Длительность ББИМ, мин | 21,3±2,4 | 37,4±14,2* |

* Уровень достоверности различий между группами $p < 0,05$.

У 169 (44%) пациентов отмечалось снижение скорости потока в раннюю диастолу с увеличением скорости потока в систолу предсердий в сочетании с удлинением времени изовольтметрического расслабления (IVRT) и времени замедления кровотока раннего диастолического наполнения (DT) ЛЖ, при этом отношение Е/А составляло $< 1,0$, что указывало на нарушение релаксации миокарда. У 134 (35%) отмечался рестриктивный тип ДД ЛЖ ($E/A > 2,1$), при этом значимо возрастала скорость потока в раннюю диастолу по сравнению с группой с нарушениями релаксации и снижалась в систолу предсердий с уменьшением IVRT и DT ЛЖ, что свидетельствует о существенном перераспределении диастолического кровотока в пользу ранней фазы диастолы (фазы быстрого наполнения). У остальных 82 (21%) больных отмечался «псевдонормальный» тип ДД ЛЖ. Установлено, что основными изменениями параметров ЛЖ при ХСН являются увеличение его объемов, сферификация ЛЖ в результате большего роста его поперечных размеров по сравнению с продольными, а также истончение стенок зоны постинфарктной рубцовой трансформации, гипертрофия неизмененных участков, увеличение массы миокарда, миокардиальный стресс (МС) в систолу и диастолу. Подобная картина наблюдалась в нашем исследовании в обеих группах наблюдения. Причем у больных с ХСН и кардиопульмональной патологией выявленные нарушения носили более выраженный характер (табл. 3). При анализе параметров внутрисердечной гемодинамики и структурно-функциональных показателей сердца у таких больных в зависимости от ФК ХСН мы получили однонаправленные изменения в сторону проградияльного ухудшения тяжести течения заболевания, что позволило сравнивать их суммарные средние значения.

При корреляционном анализе были выявлены прямые, умеренной силы взаимосвязи между показателем Е/А ($p < 0,05$), с величиной систолического МС ($r = 0,51$), размерами ЛП ($r = 0,50$), КДО ЛЖ ($r = 0,45$), ИММ ЛЖ ($r = 0,38$), ФВ ЛЖ ($r = 0,54$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что между описанными признаками ремоделирования ЛЖ и нарушениями его диастолической функции у больных с ХСН в сочетании с ХОБЛ имеются очень тесные причинно-следственные отношения.

Кроме того, данные ЭхоКГ правых отделов сердца и легочной гемодинамики у больных с кардиопульмональной патологией в зависимости от ФК ХСН демонстрируют также однонаправленные изменения в сторону ухудшения по-

казателей при III ФК и указывают на значительное увеличение толщины передней стенки ПЖ, КДР ПЖ, КСР ПЖ, дилатацию правого предсердия (ПП), увеличение легочной гипертензии, снижение ФВ ПЖ в сочетании с ДД ПЖ по «рестриктивному» типу. Отмечается увеличение значений максимальной скорости раннего диастолического наполнения (PeakE) и уменьшение скорости предсердного наполнения (PeakA), при этом соотношение Е/А увеличивалось, по средним данным, до $1,48 \pm 0,02$ (при разбросе данных от 1,22 до 2,12).

Структурные изменения ПЖ и ПП были тесно связаны, о чем свидетельствует умеренная достоверная ($p < 0,05$) корреляция КДР ПП с размером ПЖ ($r = 0,39$) и толщиной его передней стенки ($r = 0,37$). При увеличении тяжести ХСН отмечена тенденция к снижению ОПСС, которое составило 1590 ± 128 дин \times с/см⁵ при II ФК по сравнению с 1425 ± 131 дин \times с/см⁵ при III ФК ($p > 0,05$).

Согласно полученным результатам исследования было отмечено, что у больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ в сочетании с ХОБЛ развивается ДД ЛЖ. В литературе продолжается дискуссия о значении этой легочной патологии в развитии и прогрессировании ДД ЛЖ. Согласно исследованиям ряда авторов ХОБЛ самостоятельно влияет на развитие ДД ЛЖ на фоне развивающейся гипоксемии, но не коррелирует со структурно-функциональными изменениями ПЖ и нарушениями ФВД [11]. Однако такие выводы были получены в группе больных при сохранной ФВ ЛЖ.

В нашей работе было установлено, что у больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ может развиваться легочная гипертензия. В этот процесс вносит вклад не только сниженная сократительная способность ЛЖ с уменьшением ФВ ЛЖ, но и ДД ЛЖ, которая также индуцирует развитие легочной гипертензии за счет повышения конечно-диастолического давления, реактивной вазоконстрикции легочных артерий, сосудистого ремоделирования, застоя в малом круге кровообращения и других патологических процессов в легочной ткани. У больных с ХСН ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ более значимо нарастает тяжесть легочной гипертензии на фоне структурно-функциональных изменений ПЖ, ДД ПЖ и нарушений параметров ФВД. Прогрессирование легочной гипертензии утяжеляет прогноз и является одним из основных факторов, определяющих выживаемость больных с ХСН и кардиопульмональной патологией [10–12].

Таблица 3. Исходные показатели внутрисердечной гемодинамики у больных с ХСН и ХСН в сочетании с ХОБЛ

| Признак | 1-я группа, ХСН (n=87) | 2-я группа, ХСН+ХОБЛ (n=385) |
|--|------------------------|------------------------------|
| ЛП, мм | 42,3±0,12 | 43,4±1,2 |
| КДРЛЖ, мм | 59,3±0,23 | 66,1±2,1* |
| КСРЛЖ, мм | 49,2±0,19 | 53,8±0,2* |
| ИКДОЛЖ, мл/м ² | 119,1±5,7 | 124,3±7,5* |
| ИКСОЛЖ, мл/м ² | 76,7±6,5 | 83,5±6,4* |
| ФВ ЛЖ, % | 35,7±3,9 | 34,3±2,4 |
| УО, мл | 79,3±5,4 | 66,4±3,2* |
| УИ, мл/м ² | 39,3±3,4 | 32,4±2,1* |
| СИ, л/мин/м ² | 3,1±0,04 | 2,8±0,45 |
| ДН ЛЖ, мм рт. ст. | 21,4±1,2 | 24,6±2,3* |
| ИММ ЛЖ, г/м ² | 126,4±8,3 | 135,3±8,5* |
| ИС, ед. (диастола) | 0,74±0,03 | 0,83±0,04* |
| МС, дин/см ² (диастола/систола) | 219±12,3/198±11,4 | 223,3±47,5/188,6±9,5* |
| ИОТ, ед. | 0,34±0,03 | 0,36±0,06* |
| MV IVRT, мс | 74,9±3,9 | 73,8±4,23 |
| MV DT, мс | 181,4±15,2 | 174,2±17,8* |
| MV E/A | 1,58±0,02 | 1,82±0,02** |
| ОПСС, дин×с×см-5 | 1397±185 | 1610±126* |
| ПП, мм | 41,3±0,7 | 42,9±0,43 |
| КДРПЖ, мм | 25,3±0,9 | 29,9±0,8* |
| КСРПЖ, мм | 21,04±0,4 | 22,7±0,5 |
| ТПС, мм | 4,8±0,3 | 5,1±0,4 |
| ФВ ПЖ, % | 51,2±3,1 | 48±3,3 |
| ΔS, % | 20,5±2,6 | 23,7±2,2* |
| СрдЛА, мм рт. ст. | 21,7±0,5 | 24,8±1,7* |
| КДРпп, мм | 31,2±0,7 | 34,3±1,3* |
| PV Vmax, м/с | 0,64±0,03 | 0,72±0,02* |
| TV DT, м/с | 181,6±7,2 | 224,7±3,8* |
| TV IVRT, мс | 88,4±1,32 | 114,8±2,1* |
| TV E/A | 1,22±0,02 | 1,66±0,02** |

Примечание. Уровни достоверности различий между группами: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Таблица 4. Исходные показатели ФВД у больных с ХСН ишемического генеза и ХСН в сочетании с ХОБЛ (M±SD)

| Признак | 1-я группа, ХСН (n=87) | 2-я группа, ХСН+ХОБЛ (n=385) | p 1-2 |
|----------------------------|------------------------|------------------------------|-------|
| ЖЕЛ, % долж. | 94,2±2,6 | 64,86±3,85 | <0,05 |
| ФЖЕЛ, % долж. | 92,3±3,1 | 49,61±2,8 | <0,05 |
| ОФВ ₁ , % долж. | 78,6±3,2 | 44,05±2,61 | <0,05 |
| МОС 25, % долж. | 71,2±4,8 | 64,2±2,3 | <0,05 |
| МОС 50, % долж. | 65,4±3,7 | 52,1±3,3 | <0,05 |
| МОС 75, % долж. | 54,3±2,2 | 42,3±2,4 | <0,05 |
| ОФВ ₁ /ФЖЕЛ | 80,4±3,3 | 67,7±2,26 | <0,05 |
| SatO ₂ , % | 92,8±2,23 | 86,7±4,4 | <0,05 |

рометрических показателей в 1-й группе выявил развитие бронхообструкции легкой степени тяжести. При этом отмечено незначительное снижение ЖЕЛ — в среднем на 5–10% от нормы. Показатели проводимости по крупным и средним бронхам (МОС25 и МОС50) были также умеренно снижены, а проводимость по мелким бронхам (МОС75) была снижена более значительно и составила 46% от должных величин. Полученные данные не противоречат результатам других исследований [11].

Определенный вклад в прогрессирование ХСН вносит ухудшение параметров ФВД у больных с ХСН в сочетании с ХОБЛ. Следует отметить, что нарушение ФВД (как один из критериев включения в исследование) наблюдалось у всех 385 больных 2-й группы и носило смешанный (обструктивно-рестриктивный) характер.

При анализе спирометрических параметров ФВД у больных с ХСН в сочетании с ХОБЛ отмечалось резкое достоверное ($p < 0,05$) снижение ОФВ₁ до 44,05±2,61% (с разбросом от 35 до 55%), что свидетельствовало о наличии хронического ограничения воздушного потока, а также снижение ОФВ₁/ФЖЕЛ до 67,7±2,61%, что характерно для ХОБЛ. У всех больных установлена ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения. У всех больных также достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с 1-й группой были исходно более низкие мгновенные объемы скорости выдоха, что свидетельствует об обструкции как центральных, так и периферических дыхательных путей.

Таким образом, максимальное уменьшение МОС в точке выдоха до 75% ФЖЕЛ свидетельствует о преимущественном поражении мелких дыхательных путей, что наиболее характерно для ХОБЛ.

Полученные данные свидетельствуют о значимых структурно-функциональных изменениях сердца и параметров ФВД у больных с ХСН и кардиопульмональной патологией по сравнению с больными без ХОБЛ.

При проведении корреляционного анализа были выявлены дополнительные умеренной силы прямые достоверные взаимосвязи между КДР ПЖ и срдЛА ($r = 0,68$, $p < 0,01$) и УО и ОФВ₁ ($r = 0,38$, $p < 0,05$), ОФВ₁ и ИММ ЛЖ ($r = 0,33$, $p < 0,05$), ФЖЕЛ и ИММ ЛЖ ($r = 0,34$, $p < 0,05$), ФВ ЛЖ и ОФВ₁ ($r = 0,44$, $p < 0,05$) и ЖЕЛ ($r = 0,36$, $p < 0,05$).

Отрицательные корреляционные связи слабой степени выявлены между ОФВ₁ и КДР ПЖ ($r = -0,29$, $p < 0,05$), ОФВ₁ и SatO₂ ($r = 0,28$, $p < 0,05$), сильной степени — между срдЛА

Состояние функции внешнего дыхания у больных с ХСН и ХСН в сочетании с ХОБЛ

В настоящей работе была проведена оценка состояния параметров ФВД у больных с ХСН и ХСН в сочетании с ХОБЛ. Исходные параметры ФВД представлены в таблице 4.

Нарушения параметров ФВД выявлялись исходно у всех больных в обеих группах наблюдения. Анализ спи-

и ОФВ₁ ($r = -0,55, p < 0,05$) и ТШХ ($r = -0,72, p < 0,05$), умеренной степени — между срДЛА и МОС75 ($r = -0,57, p < 0,05$).

Корреляционный анализ у больных с ХСН II–III ФК без ХОБЛ выявил прямую взаимосвязь: Е/А с КДО ЛЖ ($r = 0,51, p < 0,05$), КСО ЛЖ ($r = 0,43, p < 0,05$), ЛП ($r = 0,45, p < 0,05$) и СДЛА и КДО ЛЖ ($r = 0,54, p < 0,05$). Обратная корреляционная взаимосвязь установлена между КДО ЛЖ и МОС75 ($r = -0,50, p < 0,05$), КДО ЛЖ и ФВЛЖ ($r = -0,68, p < 0,05$). Прогрессирование ХСН у больных ИБС на фоне снижения сократительной способности миокарда и увеличения ЛП приводит к увеличению давления в сосудах малого круга кровообращения с последующим развитием пассивной легочной гипертензии более легкой степени выраженности, чем при сочетании с ХОБЛ.

ТЕРАПИЯ ОБСЛЕДУЕМЫХ БОЛЬНЫХ ПО ГРУППАМ ПРИ ВКЛЮЧЕНИИ ИХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Отдельно в нашей работе проведен анализ терапии больных ХСН на фоне ИБС со сниженной ФВ ЛЖ ($\leq 45\%$) без ХОБЛ и в сочетании с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения (табл. 5).

При сравнении состава постоянно получаемых препаратов на момент включения в исследование было выявлено, что терапия по применению основных лекарственных средств не соответствовала стандартам ведения и национальным рекомендациям по ведению больных с ХСН и ХОБЛ [9, 12]. Терапия ХСН, основанная на принципах доказательной медицины, приводящая к улучшению прогноза и качества жизни, включает тройную нейрогуморальную блокаду с применением блокаторов РААС (иАПФ или сартан), β -блокаторов и антагонистов минералокортикоидных рецепторов. Базисная терапия ХОБЛ включает назначение пролонгированных бронходилататоров (β_2 -агонистов и М-холинолитиков). На сегодняшний день нет прямых доказательств того, что ХОБЛ необходимо лечить иначе при сопутствующей ХСН [2].

Получены дополнительные данные о роли РААС в патогенезе ХОБЛ с позиций профилактики развития фиброза бронхолегочных путей и формирования легочной гипертензии, что диктует назначение иАПФ и сартанов на ранних стадиях развития заболевания. Кроме того, имеются доказательства того, что блокаторы РААС положительно влияют на системные проявления ХОБЛ, уменьшают число госпитализаций и улучшают прогноз [11, 12].

Назначение БАБ при ХСН с кардиопульмональной патологией является до настоящего времени предметом дискуссий из-за опасности развития бронхообструкции. Предпочтение отдается кардиоселективным БАБ (биспрололу, небивололу). Назначение карведилола, неселективного БАБ, способного эффективно контролировать сердечно-сосудистые осложнения, является спорным и требует дополнительных исследований. Ряд исследований демонстрируют целесообразность назначения БАБ у больных с ХСН и ХОБЛ путем медленной титрации эффективной дозы с обязательным мониторингом параметров спирометрии благодаря их протективным эффектам, улучшающим течение ХСН и ХОБЛ и подавляющим негативные воздействия β_2 -агонистов, которые вызывают тахикардию, нарушения ритма и ухудшают прогноз [12–16].

Назначение пролонгированных ингаляционных β_2 -агонистов, возможность их применения в сочетании с пролонгированными М-холинолитиками у больных с ХСН

Таблица 5. Препараты, получаемые больными до момента включения в исследование

| Признак | 1-я группа, ХСН (n=87) | 2-я группа, ХСН+ХОБЛ (n=385) |
|--|------------------------|------------------------------|
| ИАПФ, чел. (%) | 50 (57) | 135 (35) |
| Сартаны, чел. (%) | 18 (21) | 95 (25) |
| β -адреноблокаторы, чел. (%) | 58 (67) | 140 (36) |
| Диуретики, чел. (%) | 52 (60) | 280 (73) |
| Спиринолактон, чел. (%) | 30 (35) | 110 (29) |
| Дигоксин, чел. (%) | 24 (28) | 138 (36) |
| Антикоагулянты, чел. (%) | 14 (16) | 68 (18) |
| Антиагреганты, чел. (%) | 50 (57) | 200 (52) |
| Статины, чел. (%) | 19 (22) | 145 (38) |
| Антиангинальные средства, чел. (%) | 22 (25) | 90 (23) |
| М-холинолитики, чел. (%) | – | 178 (46) |
| β_2 -адреномиметики, чел. (%) | – | 57 (15) |
| М-холинолитики + β_2 -адреномиметики, чел. (%) | – | 92 (24) |
| Эуфиллин, чел. (%) | – | 28 (7) |
| ИГКС, чел. (%) | – | 88 (23) |

ишемического генеза и ХОБЛ требуют дальнейшего, более тщательного изучения их эффективности и безопасности.

Таким образом, диагностика ХСН ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ представляет определенные трудности и является важным моментом в клинической практике. У больных с ХСН появление кашля или одышки порой объясняется декомпенсацией кровообращения, а не наличием ХОБЛ и, наоборот, развитие дыхательной недостаточности расценивается как обострение легочного процесса. Поэтому весьма важным в таких условиях является проведение ЭхоКГ и исследование ФВД с определением ОФВ₁ и индекса Генслера, что позволит назначить адекватную терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных ХСН II–III ФК ишемического генеза со сниженной ФВ ЛЖ в сочетании с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения развиваются выраженные структурно-функциональные нарушения левых и правых отделов сердца с развитием ДД ЛЖ, систоло-диастолической дисфункции ПЖ. На фоне структурно-функциональных изменений ПЖ и обструктивно-рестриктивных нарушений параметров ФВД нарастает тяжесть легочной гипертензии, увеличиваются частота и продолжительность ББИМ, нарушается суточный профиль АД, ухудшается качество жизни, что требует особого внимания при назначении лекарственной терапии.

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

XIV Национальный конгресс терапевтов. Новые возможности снижения сердечно-сосудистого риска в РФ (пострелиз)

21 ноября 2019 г. в Москве в рамках XIV Национального конгресса терапевтов состоялся симпозиум «Новые возможности снижения сердечно-сосудистого риска в РФ», организованный фармацевтической компанией «ЭГИС-РУС». На симпозиуме обсуждались вопросы повышения эффективности гиполипидемической терапии при сердечно-сосудистых заболеваниях и преимущества применения комбинированных препаратов. Председателем симпозиума выступил М.В. Ежов, д.м.н., главный научный сотрудник отдела проблем атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, президент Национального общества по изучению атеросклероза.

November 21, 2019, Symposium on «Innovations in reduction of cardiovascular risk in the Russian Federation» was organized by the pharmaceutical company «EGIS-RUS» in Moscow within the XIV National Congress of Therapists. The Symposium discussed the issues of improving the lipid-lowering therapy efficacy in cardiovascular diseases and the benefits of the combined medicinal products. The chairman of the Symposium was M.V. Ezhov – MD, PhD, Chief Researcher at the Department of Atherosclerosis Issues, Research Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov at the National Medical Research Center of Cardiology, Chairman of the Russian National Society of Atherosclerosis.

В докладе «Современный анализ высокой смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в РФ» **Марат Владиславович Ежов** подчеркнул, что, согласно Федеральному проекту по борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), к 2024 г. ожидаемая продолжительность жизни в нашей стране должна составить 78 лет. Для решения этой задачи в первую очередь нужно добиться снижения смертности от болезней системы кровообращения (БСК). С 2003 г. в России регистрируется снижение смертности от БСК на 38%, и до 2024 г. этот показатель должен снизиться еще на 23%. Это архисложная и амбициозная задача, решение которой спасет большое количество жизней. Только в XXI в. Российская Федерация потеряла 20 млн жителей от БСК. По данным официальной статистики, причиной смертности от БСК в 53% случаев является ишемическая болезнь сердца (ИБС), в основном ее хроническая форма. Пациенты, перенесшие сердечно-сосудистую катастрофу, подвергаются инвалидизации, чаще всего в трудоспособном возрасте. Они нуждаются в повторных госпитализациях, проведении операций по реваскуляризации миокарда (аортокоронарное шунтирование, стентирование коронарных артерий). Несмотря на достаточное количество сосудистых центров в РФ, уровень смертности от ССЗ очень высок.

Гиперхолестеринемия — это ведущий фактор риска ССЗ. Специалисты Центра профилактической медицины подсчитали, что совокупный экономический ущерб от гиперхолестеринемии на популяционном уровне в РФ составляет не менее 1,29 трлн рублей в год, при этом прямые затраты системы здравоохранения и выплаты по инвалидности составили лишь 29 млрд рублей. Ключевые потери происходят вследствие преждевременной смерти и снижения производительности труда. По данным исследования ЭССЕ РФ, у 60% населения в РФ имеется ги-



перхолестеринемия, при этом только 1/5 часть мужчин и 1/3 женщин знают свой уровень холестерина. О повышенном уровне холестерина могут сказать менее 20% населения. Смертность от ССЗ в РФ более чем в 3 раза выше, чем в Европейском союзе, а если анализировать этот показатель у трудоспособного населения, то здесь различие достигает 4,5 раза.

Существенной проблемой является система стратификации риска. Так, сердечно-сосудистый риск при стратификации по Фрамингемской шкале недооценивается у 31–48% пациентов и у 25–40% по SCORE. Существующие системы стратификации имеют достаточную предсказательную способность для лиц с высоким риском и недостаточно эффективны для лиц с низким и умеренным риском. Большое количество переменных затрудняет проведение эпидемиологических исследований и использование систем стратификации в клинической практике. По данным исследования GISSI-2, 67% пациентов младше 50 лет, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), не имели ранее клинических признаков ИБС. До 75% ИМ возникают из-за разрыва нестабильной атеросклеротической бляшки, которая в 50% случаев стенозирует просвет коронарной артерии лишь на 50%, т. е. в данной ситуации реваскуляризирующие вмешательства еще не показаны. В нашей стране 39% мужчин не доживают до 60 лет. По данным регистра «молодых инфарктов», результаты которого были опубликованы в журнале Американской коллегии кардиологов в 2018 г., куда были включены 1475 мужчин из США, 55% из них имели дислипидемию, 52% курили, 44% страдали артериальной гипертензией, 30% — ожирением, 17% — сахарным диабетом, 29% имели неблагоприятный семейный анамнез, а у 9% включенных не было факторов риска ССЗ. Большинству молодых пациентов терапия статинами до инфаркта не была показана. В 2019 г. были опубликованы данные того же регистра, куда были включены 1996 пациентов и оценивалась частота семейных форм гиперхолестеринемии. Оказалось, что каждый 10-й инфаркт в молодом возрасте сопряжен с семейной гиперхолестеринемией, каждый 5-й пациент имеетотягощенный семейный анамнез. Интересно, что холестерин

липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) более 160 мг/дл встречался у каждого 4-го из 10 пациентов. В России, по данным Федерального регистра острого коронарного синдрома, также каждый 10-й пациент, госпитализированный по поводу острого коронарного синдрома, имеет признаки потенциальной семейной гиперхолестеринемии и уровень ЛПНП более 5 ммоль/л. Распространенность гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии в РФ составляет 1:125, т. е. абсолютное количество «скрытых» больных — более 1 млн.

Особое внимание стоит уделять проблемам назначения гиполипидемических препаратов и комплаентности, отметил Марат Владиславович. По результатам исследования «АЙСБЕРГ» по оценке реальной клинической практики применения статинов в РФ и распространенности дислипидемии, опубликованным в 2017 г. (в него было включено свыше 20 000 пациентов), более 80% больных, пришедших на прием в поликлинику, имели гиперхолестеринемию, 65% пациентов относились к категории очень высокого риска. При этом частота назначения статинов составила лишь 33%, таким образом, назначение статинов в реальной клинической практике — скорее исключение, чем правило. Для решения этих проблем необходимо использовать лучший мировой опыт и воздействовать на популяционный уровень. В США, Великобритании имеется положительный опыт, доказавший свою эффективность, при этом целевые значения холестерина с годами постепенно снижались. Важным примером является Финляндия, где с 1970-х гг. удалось на 80% снизить смертность от ИБС за счет немедикаментозной коррекции факторов риска. Мы нуждаемся в рекламе и пропаганде здорового образа жизни, снижения веса и отказа от курения.

Год от года нормы холестерина ЛПНП у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском пересматриваются в сторону уменьшения. В соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, в зависимости от степени сердечно-сосудистого риска рекомендуемый целевой уровень холестерина ЛПНП составляет <1,5 ммоль/л для пациентов очень высокого риска. Европейские рекомендации по диагностике и лечению дислипидемии ограничивают этот показатель еще более низким значением <1,4 ммоль/л. Статинотерапия является основой лечения дислипидемий. На сегодняшний день существует несколько факторов, препятствующих приему статинов: врачи не назначают статины, опасаясь потенциальных осложнений (развитие сахарного диабета, риск миалгий и миопатий) у пожилых пациентов из-за полипрагмазии, у молодых пациентов — из-за активных физических нагрузок. До 50% пациентов самостоятельно прекращают прием статинов, особенно в пожилом возрасте. Решением данных проблем может стать комбинированная гиполипидемическая терапия, включающая в себя более низкие дозы статинов и сопровождающаяся меньшим количеством нежелательных явлений. Низкодозовая комбинация статина и эзетимиба в препарате, выпускаемом в дозировках 10 мг розувастатина и 10 мг эзетимиба и 20 и 10 мг соответственно, — это реальная гиполипидемическая терапия, которая увеличивает приверженность лечению и скорость достижения целевого уровня ЛПНП.

В завершение своего доклада М.В. Ежов резюмировал, что смертность от ССЗ в РФ остается одной из самых высоких в мире, в то время как суммарные затраты на лечение пациентов с гиперхолестеринемией составляют около

1,3 трлн рублей, и для снижения смертности от ССЗ нужны активные мероприятия как по первичной, так и по вторичной профилактике.



С докладом «Медикаментозная терапия гиперхолестеринемии. Достигают ли пациенты целевых уровней?» выступил к.м.н. **Надир Мигдатович Ахмеджанов**. Важной проблемой лечения ССЗ является отсутствие целевых значений липидов у пациентов, принимающих гиполипидемические препараты. Одна из причин данной ситуации — несогласованность различных рекомендаций. Так, в рекоменда-

циях Российского общества по атеросклерозу целевое значение ЛПНП для пациентов очень высокого риска составляет <1,5 ммоль/л и <2,5 ммоль/л для пациентов высокого риска, а в Российских национальных рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике целевое значение ЛПНП для пациентов очень высокого риска — <1,8 ммоль/л и <2,6 ммоль/л для пациентов высокого риска. По данным Европейских рекомендаций по гиполипидемической терапии от 2019 г., целевые значения ЛПНП составляют для пациентов очень высокого риска <1,4 ммоль/л, высокого риска — <1,8 ммоль/л, умеренного риска — <2,6 ммоль/л, низкого риска — <3,0 ммоль/л. Также вызывают вопросы шкалы стратификации риска, такие как SCORE.

Для оценки сердечно-сосудистого риска рекомендовано два инструментальных метода исследования — дуплексное сканирование артерий и оценка коронарного кальция при помощи компьютерной томографии. Несмотря на то, что рутинное выполнение дуплексного сканирования артерий гораздо выгодней с экономической точки зрения, вопросы стандартизации данного метода исследования и квалификации врача до конца не решены, так, в США на первую позицию вынесено определение коронарного кальция как более стандартизированный метод.

Необходимо широко освещать, популяризировать и внедрять в клиническую практику такие меры немедикаментозной профилактики ССЗ, как отказ от курения, ограничение насыщенных жиров <7–10% от общего калоража, умеренную физическую активность 2,5–5 ч в неделю или 30–60 мин в день, контроль массы тела, артериального давления и уровня глюкозы крови.

Большое количество пациентов, которым показан прием статинов, не принимают их. По данным российского исследования «АРГО», 71% пациентов ответили, что врач не назначал им статины, в США имеются схожие данные — 60%. Таким образом, низкая приверженность терапии — актуальная и сложно решаемая задача во всем мире. Наилучший способ повышения качества лечения — это повышение приверженности терапии.

По данным современных и международных рекомендаций, препаратами выбора для достижения целевых показателей холестерина ЛПНП являются статины. Однако монотерапия статинами не всегда дает необходимые результаты: у трети всех пациентов, принимающих статины, уровень ЛПНП в крови так и не достигает целевых значений. Если целевой уровень ЛПНП не достигнут, необходимо добавить к статинам эзетимиб. При

неэффективности рекомендовано добавление ингибиторов PCSK9. При этом фиксированная комбинация (розувастатин + эзетимиб) позволит повысить приверженность терапии пациентов, которые принимают статины и эзетимиб раздельно. Эзетимиб препятствует всасыванию холестерина, совместное действие статинов и эзетимиба заключается в снижении печеночного пула холестерина, повышении экспрессии рецепторов ЛПНП и увеличении клиренса ЛПНП плазмы. На сегодняшний день накоплена большая доказательная база эффективности данной комбинированной терапии. По результатам исследования АСТЕ, комбинация розувастатина и эзетимиба позволяет достичь целевых уровней ЛПНП в 2 раза большему количеству пациентов, чем увеличение дозы статинов вдвое (59% против 31% соответственно). При этом комбинация розувастатина и эзетимиба снижает уровень ЛПНП в 3 раза эффективнее, чем удвоенные дозы розувастатина. Также эзетимиб может быть рекомендован в качестве первичного «нестатинового» препарата пациентам, которым требуется дополнительное снижение уровня холестерина.

В заключение Надир Мигдатович отметил, что на сегодняшний день в России имеется препарат, представляющий собой фиксированную комбинацию розувастатина 10 или 20 мг и эзетимиба. Данная комбинированная гиполлипидемическая терапия позволяет улучшить приверженность пациентов лечению и снизить количество побочных эффектов.



С докладом «Целеполагание в лечении атеросклероза: как достичь целей?» выступил профессор **Андрей Григорьевич Обрезан**. Автор презентации отметил, что благодаря современной фармакотерапии мы можем положительно влиять на эндотелиальную дисфункцию, атеротромбоз, артериальную гипертензию и многие другие звенья патогенеза атеросклероза. Коррекция дислипидемии является

ключевым моментом первичной и вторичной профилактики ССЗ, и основной суррогатной точкой в оценке эффективности данной терапии служит уровень холестерина ЛПНП. Диагностика атеросклеротического поражения

всегда должна включать визуализирующие методики. Так, наблюдение за морфологией атеросклеротической бляшки в процессе лечения дислипидемии несет в себе дополнительную пользу. Если говорить о дуплексном сканировании артерий, то в нашей стране принято исследование брахиоцефальных артерий, однако в последние годы стало очевидно, что состояние нижних конечностей гораздо более информативно отражает наличие и степень атерогенеза: так, при атеросклерозе в бедренных артериях атеросклеротическое поражение коронарного русла выявляется с очень высокой вероятностью (в 75% случаев).

С целью первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у лиц с очень высоким риском и у лиц с семейной гиперхолестеринемией и очень высоким риском, так же как и при вторичной профилактике, целевым значением ЛПНП является уровень $< 1,4$ ммоль/л или снижение концентрации ЛПНП по меньшей мере на 50% от исходной. Стоит помнить о том, что при первичной профилактике сердечно-сосудистых событий количество прогнозируемых событий не столь велико, поэтому процент снижения риска не велик, т. е. ориентировочно за 5–10 лет у 100 человек будет предотвращено 20–30 событий. Иная ситуация при вторичной профилактике, при которой снижение риска гораздо более выражено.

Среди всех гиполлипидемических препаратов в настоящее время в широкой клинической практике применяются статины, блокаторы всасывания холестерина и ингибиторы PCSK9. В современных рекомендациях при недостижении целевых значений ЛПНП показано назначение комбинированной терапии, при этом указано, что рациональным является использование фиксированных комбинаций двух препаратов с механизмами действия, дополняющими друг друга, совместное применение которых улучшает гиполлипидемическое действие каждого. Так, сочетание эзетимиба и розувастатина обеспечивает дополнительное снижение уровня холестерина у пациентов с высоким риском, а также улучшает отдаленный прогноз.

В заключение Андрей Григорьевич подчеркнул, что общая стратегия курации атеросклероза заключается в поиске и контроле всех факторов риска и проведении стандартной первичной профилактики, оптимальной медикаментозной терапии (статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антиагрегганты, антигипертензивные препараты) с достижением целевых значений контролируемых параметров, лечении ассоциированных заболеваний.

Розулип® Плюс

Розувастатин
Эзетимиб

NEW



Двойное действие против гиперхолестеринемии

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Розулип® Плюс

Регистрационное удостоверение ЛП-005291. Торговое название препарата: Розулип® Плюс. Международное непатентованное название: розувастатин+эзетимиб.

Лекарственная форма: капсулы. **Фармакотерапевтическая группа:** гиполипидемическое средство комбинированное (ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор + холестерина абсорбции ингибитор). **Показания к применению:** Первичная гиперхолестеринемия. Препарат Розулип® Плюс показан в дополнение к диете пациентам с первичной гиперхолестеринемией (за исключением гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии). Розулип® Плюс назначается в качестве заместительной терапии пациентам, липидный профиль которых адекватно контролировался одновременным применением отдельных препаратов розувастатина и эзетимиба в дозах, эквивалентных соответствующим дозам в фиксированной комбинации. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к розувастатину, эзетимибу или любому из компонентов/вспомогательных веществ в составе препарата; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови; умеренная и тяжелая степень печеночной недостаточности; одновременный прием циклоспорина; беременность, период грудного вскармливания, отсутствие надежных методов контрацепции у женщин с сохранной репродуктивной функцией; тяжелые нарушения функции почек (КК < 30 мл/мин); миопатия; предрасположенность к развитию миотоксических осложнений; дети и подростки до 18 лет. **Побочные действия:** Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме розувастатина, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Часто: сахарный диабет (для розувастатина, частота зависит от наличия или отсутствия факторов риска (концентрация глюкозы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, индекс массы тела >30 кг/м², повышение концентрации ТГ, артериальная гипертензия в анамнезе); головная боль головокружение; запор, тошнота, боль в животе, диарея, метеоризм, миалгия; астения, утомляемость; повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспаратаминотрансферазы (АСТ). **Влияние на способность к вождению транспортных средств и управлению механизмами.** Не проводилось исследований для оценки влияния Розулип® Плюс на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами, однако следует учитывать, что во время лечения может возникнуть головокружение. **Код АТХ:** С10ВА06. **Срок годности:** 3 года.

Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.



Организация, принимающая претензии потребителей:
ООО «ЭГИС-РУС». 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.
Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31.
E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

XIV Национальный конгресс терапевтов. Гиперурикемия — эволюция значимости в популяции больных с сердечно-сосудистым риском (пострелиз)

20 ноября 2019 г. в Москве в рамках XIV Национального конгресса терапевтов состоялся симпозиум «Гиперурикемия — эволюция значимости в популяции больных с сердечно-сосудистым риском», на котором обсуждались: 1) проблема гиперурикемии как фактора риска артериальной гипертензии; 2) алгоритм действия при повышении уровня мочевой кислоты; 3) регламентирующие документы. Сопредседателями симпозиума выступили д.м.н., профессор, академик РАН, президент РНМОТ А.И. Мартынов (Москва) и д.м.н., профессор К. Наркевич (Польша).

November 20, 2019, Symposium on “Hyperuricemia – significance evolution in a cohort of patients with cardiovascular risk” was held in Moscow within the XIV National Congress of Therapists, which discussed: 1) hyperuricemia issue as a risk factor for hypertension; 2) the algorithm of action in elevated level of uric acid; 3) regulatory documents. The Symposium co-chairmen were A.I. Martynov (MD, PhD, Professor, member of the Academy of Sciences, Chairman of the Russian National Medical Society of Therapists; Moscow) and K. Narkevich (MD, PhD, Professor; Poland).

Открыл симпозиум профессор **Сергей Владимирович Недогода** докладом «Гиперурикемия как фактор риска артериальной гипертензии», в котором обсуждалась важная роль повышенного уровня мочевой кислоты как независимого фактора риска артериальной гипертензии (АГ). В России у 46% больных с АГ имеется повышенный уровень мочевой кислоты. Гиперурикемия является важным фактором, который вызывает более быстрое прогрессирование АГ и повышает риски развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Так, по результатам 12-летнего исследования RIUMA с участием 1720 пациентов с АГ было показано, что гиперурикемия повышает риск развития ССО в 1,73 раза, а фатальных осложнений в 1,96 раза. В исследовании New York (7978 пациентов с АГ) были получены схожие данные: гиперурикемия повышает риск развития ССО в 1,53 раза, превосходя по значимости курение (повышает риск развития ССО в 1,22 раза) и ожирение (повышает риск развития ССО в 1,09 раза). В другом исследовании было показано, что повышение уровня мочевой кислоты на 1 мг/дл повышает риск ССО на 32%, что сопоставимо с повышением систолического давления на 10 мм рт. ст. или холестерина на 46 мг/дл.

Профессор С.В. Недогода подчеркнул, что при гиперурикемии необходимо максимально жестко контролировать артериальное давление (АД), потому что отсутствие контроля АД значительно повышает сердечно-сосудистые риски, и в данной ситуации правомерно максимально раннее назначение гипотензивных препаратов.

Особое внимание стоит уделять возможным последствиям гиперурикемии, к которым относятся: активация ренин-ангиотензиновой системы, активация циклооксигеназы 2, гипертрофия миокарда левого желудочка, повышение уровня липопротеидов очень низкой плот-



ности, развитие аферентной артериолопатии с почечной гипертензией и последующим гломерулосклерозом и нефроангиосклерозом. Таким образом, при гиперурикемии поражаются все органы-мишени АГ, которые страдают от «двойного удара» и требуют максимальной органопroteкции.

Не менее пристальное внимание, по мнению профессора, следует уделять поражению почек при гиперурикемии, в результате которой происходит тотальное поражение почечной паренхимы, эндотелия клубочков. Подагра и подагрическая нефропатия — это уже далеко зашедший этап манифестирования гиперурикемии, и начинать бороться с ней надо значительно раньше. От клинической манифестации подагрической нефропатии до появления хронической почечной недостаточности (ХПН) в среднем проходит 12 лет. Необходимо учитывать факторы риска развития ХПН при гиперурикемии и подагре: стойкую АГ, протеинурию >1 г/л, хронический пиелонефрит, сахарный диабет, пожилой возраст и злоупотребление алкоголем. За исключением возраста все эти факторы модифицируемы. Комплексное лечение подагрической нефропатии в первую очередь должно быть направлено на нормализацию пуринового обмена, коррекцию метаболического ацидоза и нормализацию АД, кроме того, необходима коррекция гиперлипидемии, гиперфосфатемии и лечение возможных осложнений.

Необходимо помнить о том, что повышенный уровень мочевой кислоты вносит свой вклад в развитие коморбидной патологии: АГ, хронической болезни почек, ожирения, сахарного диабета, инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности. В среднем у лиц с гиперурикемией имеется 3–4 коморбидных заболевания. Изменение уровня мочевой кислоты дестабилизирует углеводный обмен. Отложение кристаллов уратов и мочевой кислоты приводит к запуску провоспалительного каскада, при этом неинфекционное воспаление и повышение уровня С-реактивного белка ассоциируется с повышенной сердечно-сосудистой смертностью. Повышение уровня мочевой кислоты приводит к повышению уровня провоспалительных цитокинов, активации тром-

боцитов, что создает протромбогенные условия, вот почему изменение этого показателя создает повышенный риск инфаркта миокарда и инсульта.

Гиперурикемия вносит значимый вклад в риск развития сахарного диабета. Среди предикторов смертности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа повышение уровня мочевой кислоты по своей значимости превосходит повышенный уровень гликированного гемоглобина.

В завершение своего выступления профессор С.В. Недогада отметил интересный факт: советский генетик В.П. Эфроимсон относил подагру к одной из 5 стигм гениальности. У гениев подагра встречается в 12 раз чаще, чем в популяции, и возможное объяснение этого заключается в том, что мочевая кислота служит одним из показателей повышенного обмена веществ.



Со следующим докладом — «Европейский консенсус по гиперурикемии. Перспективы борьбы с гиперурикемией в Европе» — выступил профессор **Кшиштоф Наркевич**, член Экспертного совета европейского консенсуса по гиперурикемии.

Профессор К. Наркевич отметил, что за последние 5 лет возникло четкое понимание того, что гиперурикемия оказывает прямое влияние

на течение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В связи с этим был создан документ «Экспертный консенсус по диагностике и лечению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском» — это практические рекомендации для терапевтов, где эксперты объединили все свои знания об эпидемиологии и патофизиологии гиперурикемии. Для поиска путей влияния на факторы риска были проанализированы патофизиологические механизмы, которые лежат в основе взаимосвязи между уровнем мочевой кислоты и ССЗ. Важную роль здесь играет питание, а именно потребление большого количества фруктозы, пуринов. Ожирение также вносит существенный вклад в повышение риска развития гиперурикемии. Имеется серьезная доказательная база связи сердечно-сосудистых событий и гиперурикемии, при которой развивается дисфункция эндотелия, повышается жесткость артерий и снижается выработка оксида азота.

В большинстве эпидемиологических исследований была показана взаимосвязь уровня мочевой кислоты и риска развития сердечно-сосудистых событий. В исследовании пациентов после инсульта было показано, что при гиперурикемии риск ССО, в т. ч. рецидивов инсульта, повышен.

Ключевым фактором выступает пороговое значение уровня мочевой кислоты, которое, по данным эпидемиологических и клинических исследований, составляет 5,4 мг/дл для смертности от ССЗ и 4,9 мг/дл для смертности от любых причин.

Основываясь на имеющихся данных, Экспертный совет по созданию европейского консенсуса по гиперурикемии разработал пятиступенчатый алгоритм терапии гиперурикемии, который представил профессор К. Наркевич.

АЛГОРИТМ ТЕРАПИИ ГИПЕРУРИКЕМИИ (5 СТУПЕНЕЙ)

Первая ступень представляет собой оценку уровня мочевой кислоты в сыворотке у пациентов не только с повышенным АД, но с другими факторами риска: уровень ≤ 6 мг/дл или ≤ 5 мг/дл относят к высокому сердечно-сосудистому риску при наличии не менее двух факторов риска из следующего ряда: АГ, диабет, дислипидемия, недавно перенесенный инсульт, инфаркт миокарда, ХПН. Именно поэтому в последние рекомендации Европейского общества кардиологов впервые было включено повышение уровня мочевой кислоты как независимый фактор риска наравне с холестерином.

Вторая ступень — оценка сопутствующей патологии и ее лечение. К коморбидным заболеваниям относятся дислипидемия, факторы риска ишемической болезни сердца, инсульта, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа, мочекаменная болезнь, ХПН, АГ, чрезмерное употребление алкоголя и отравление свинцом. В таких случаях по возможности необходимо отменить препараты, влияющие на уровень мочевой кислоты. К таким препаратам относятся: тикагрелор, бета-блокаторы (пропранолол, атенолол, тимолол, метопролол), диуретики (петлевые, тиазидные, триамтерен, спиронолактон, эплеренон). Лозартан, фенофибрат, аторвастатин и гипогликемические препараты, напротив, понижают уровень мочевой кислоты.

Третья ступень включает проведение разъяснительной работы относительно имеющегося у пациента заболевания, образа жизни и физической активности. Следует акцентировать внимание пациента на готовности к длительному лечению как важном условии успеха. Необходимо уменьшить потребление мяса, морепродуктов, алкоголя, всех продуктов, содержащих сахар и фруктозу. Нежирные молочные продукты, фолиевая кислота, кофе, продукты с высоким содержанием пищевых волокон, вишня и вишневые экстракты предотвращают повышение уровня мочевой кислоты. В документе говорится о том, что изменение образа жизни является важным фактором, но не всегда может полностью снизить риск гиперурикемии, и пациентам с высоким риском ССО, которые не реагируют на изменение образа жизни, рекомендуется фармакотерапия.

Препаратом выбора для терапии гиперурикемии является аллопуринол, который в ряде исследований показал способность нормализовать эндотелиальную функцию у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, АГ легкой степени и хронической сердечной недостаточностью. Аллопуринол также влияет на уровень АД. В исследовании, проведенном среди подростков, было показано среднесуточное снижение АД на 6 мм рт. ст., хотя сам по себе этот препарат не является гипотензивным.

У пожилых пациентов терапия аллопуринолом также ассоциируется со снижением АД. По результатам Кохрейновского метаанализа, включившего в себя 81 рандомизированное контролируемое исследование, применение аллопуринола продемонстрировало существенное снижение ССО. В другом исследовании оценивали влияние аллопуринола на риск инсульта у двух групп пациентов — получавших 100 и 300 мг препарата. Было показано существенное снижение риска инсульта, особенно в группе пациентов, которые принимали высокие дозы аллопуринола. В настоящее время проходит исследование All-HEART, которое должно показать действие алло-

пуринола в сравнении с плацебо у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Важным событием стало исследование CARES, результаты которого недавно опубликованы в *New England Journal of Medicine*. Исследование показало, что аллопуринол существенно снижает риск ССО в отличие от фебуксостата. По результатам данного исследования Европейское медицинское агентство и FDA опубликовали документ, не рекомендующий прием фебуксостата пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском.

Четвертая ступень в алгоритме ведения пациентов с гиперурикемией — это назначение терапии. Рекомендовано назначение аллопуринола в дозе 100 мг/сут с последующей титрацией дозы до 300–600 мг/сут до достижения цели.

Пятая ступень включает продолжение терапии аллопуринолом после достижения цели лечения. Рекомендован плановый мониторинг уровня мочевой кислоты 2 раза в год. В особых случаях рассматривают комбинированную терапию.

В заключение профессор К. Наркевич напомнил, что одним из ключевых условий успеха терапии является приверженность пациентов длительному лечению.



Завершила симпозиум д.м.н., профессор **Юлия Валерьевна Жернакова** с докладом «Текущее восприятие проблемы гиперурикемии в России. Что поможет врачу преодолеть стереотипы: алгоритм действий и регламентирующие документы».

Юлия Валерьевна отметила, что наряду с Европейскими рекомендациями действующие Российские рекомендации по диагностике и лечению АГ также внесли мочевую кислоту в перечень независимых

факторов риска ССЗ на основании достаточного большого количества накопленных доказательств. Отрицательные, неблагоприятные эффекты мочевой кислоты, такие как индуцирование провоспалительных и протромботических состояний, подавление выработки оксида азота, могут приводить к развитию метаболического синдрома, сахарного диабета и поражению почек. Имеется и обратная зависимость, когда метаболический синдром и ожирение приводят к повышению уровня мочевой кислоты. Поэтому мониторинг уровня мочевой кислоты и его коррекция должны быть неотъемлемой частью терапии не только с ревматологической точки зрения, но и с точки зрения предупреждения ССЗ. В настоящее время в России одним из немногих крупных эпидемиологических исследований, оценивающих распространенность различных факторов риска ССЗ, в т. ч. гиперурикемии, является исследование ЭССЕ, в котором показано, что 16,8% населения имеют повышенный уровень мочевой кислоты, при этом у женщин повышенный уровень мочевой кислоты встречается почти в 2 раза реже. В США уровень повышения мочевой кислоты в среднем наблюдается у 22% населения, но среди женщин и мужчин распространенность гиперурикемии примерно одинаковая. По результатам исследований в Китае соотношение между мужчинами и женщинами совпадает с российскими данными.

Если говорить о возрастных различиях, то уровень гиперурикемии существенно не меняется с возрастом, тогда как распространенность гиперурикемии растет, что может косвенно свидетельствовать о повышении распространенности гиперурикемии за счет субклинических форм, которые часто не сопровождаются развитием подагры. Субклинические формы гиперурикемии чаще являются фактором риска сосудистых и метаболических заболеваний и наблюдаются у большей части пациентов с гиперурикемией, эти пациенты особенно нуждаются во внимании со стороны врачей.

Кроме того, имеется связь гиперурикемии с регионом проживания. Наиболее высокий уровень распространенности гиперурикемии наблюдается в г. Иваново, а наиболее низкий — в Северной Осетии — Алании и г. Самаре. Распространенность гиперурикемии практически не зависит от образовательного статуса, однако имеется небольшое ее увеличение среди лиц с неполным средним и средним образованием, что, возможно, связано с образом жизни, низкой физической активностью и потреблением алкоголя. Связь распространенности гиперурикемии с местом жительства свидетельствует не в пользу городских жителей, которые чаще страдают гиперурикемией, что, по-видимому, опять-таки связано с более широкой распространенностью других факторов риска ССЗ: дислипидемии, ожирения и метаболического синдрома. С помощью модели множественной логистической регрессии, взаимосвязи гиперурикемии с кардиометаболическими факторами риска была показана существенная значимость таких факторов, как ожирение, применение диуретиков и нарушение липидного спектра (где основной вклад вносят триглицериды).

Профессор Жернакова отметила, что интересные данные были получены в ходе выполнения наблюдательной программы по оценке эпидемиологических данных относительно определения уровня мочевой кислоты у больных АГ в сочетании с метаболическим синдромом, сахарным диабетом и болями в суставах. В исследование были включены более 9617 пациентов (56,6% — мужчины и 43,4% — женщины). Критериями включения в исследование являлись возраст 30–80 лет, уровень холестерина более 4,5 ммоль/л, АГ в сочетании с метаболическим синдромом или сахарным диабетом, артралгии. Сочетание АГ и сахарного диабета имели 33% включенных в исследование, половина пациентов — сочетание АГ и метаболического синдрома и более 70% — АГ и артралгии. Гиперурикемия среди этих пациентов распределилась в общем равномерно, но наиболее часто наблюдалась у пациентов с АГ и диабетом (69,6%), чаще даже, чем у пациентов с АГ и артралгией (64,2%), с АГ и метаболическим синдромом (61%). Эти данные еще раз подчеркивают значимость гиперурикемии как кардиометаболического фактора риска.

Другое исследование было посвящено изучению реальной клинической практики по измерению уровня мочевой кислоты в первичном амбулаторном звене. Целью исследования стало изучение проблемы гиперурикемии как фактора риска ССЗ. Для этого оценили ситуацию в разных ее аспектах: есть ли возможность у врачей измерять уровень мочевой кислоты и как часто они могут выполнять этот анализ; у каких пациентов чаще определяется уровень мочевой кислоты и какой тактики лечения пациентов придерживаются врачи? В результа-

те было показано, что в реальной клинической практике у достаточно большого количества пациентов определяется уровень мочевой кислоты. В основном это пациенты с коморбидными состояниями: АГ, сахарным диабетом и артралгией. У пациентов с изолированной АГ или метаболическим синдромом реже определяют уровень мочевой кислоты. Только 60% врачей рекомендуют измерять уровень мочевой кислоты во всех ситуациях. При этом практически во всех случаях, когда, по мнению врачей, необходимо определить уровень мочевой кислоты, этот анализ выполняется (93%). Каждый пятый пациент выполняет данный анализ платно. Однако 30% пациентов с потенциально высоким уровнем мочевой кислоты остаются необследованными. Большая часть врачей (80%) при необходимости назначают аллопуринол, что совершенно справедливо, отметила профессор Жернакова.

В рекомендациях Российского общества по АГ 2019 г. указано, что у всех пациентов с АГ необходимо определять уровень мочевой кислоты, т. к. он является независимым фактором риска ССЗ и поражения почек. Еще в 2013 г. экспертами Общества по артериальной гипертензии были подготовлены рекомендации по ведению больных АГ с метаболическими нарушениями, отдельная глава была посвящена гиперурикемии, однако в то время отсутствовал конкретный алгоритм действий по снижению сердечно-сосудистого риска. В настоящее

время вслед за европейскими коллегами российские эксперты подготовили «Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском», который находится на стадии публикации. Данный консенсус будет содержать алгоритм ведения пациентов, который достаточно тесно коррелирует с алгоритмом, представленным профессором К. Наркевичем. На первом этапе рекомендуется оценивать уровень мочевой кислоты, при этом высоким считается уровень более 6 мг/дл, или 360 мкмоль/л. Затем необходимо оценить наличие сопутствующих заболеваний с высоким сердечно-сосудистым риском, пороговым уровнем для вмешательства станет концентрация мочевой кислоты 5 мг/дл, или 300 мкмоль/л. Сейчас не всем пациентам с таким уровнем мочевой кислоты назначают лечебные препараты. Третьим этапом должно стать информирование пациента о фармакологических и эпидемиологических факторах риска гиперурикемии. В заключение профессор Жернакова подчеркнула, что важно разъяснить значение диетических факторов, влияющих на уровень мочевой кислоты, значение физической активности, коррекции массы тела и всех модифицируемых факторов риска. Пациентам с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском и уровнем мочевой кислоты более 5 мг/дл должна быть назначена терапия аллопуринолом 100 мг/сут с последующей титрацией до 300–600 мг/сут.

27 РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

2020 / 06.04 - 09.04

Центр международной торговли
Москва

Конгресс состоится в Центре Международной Торговли г. Москва, Краснопресненская наб. 12

Секретариат конгресса info@chelovekilekarstvo.ru. Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте Конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru

Влияние различных видов сахароснижающей терапии на концентрацию бета-гидроксибутирата у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Д.А. Лебедев, к.м.н. Я.А. Колчанова, д.м.н. А.Ю. Бабенко

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить динамику уровня бета-гидроксибутирата в крови на фоне лечения ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (ИНГТ-2) в сравнении с лечением ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4).

Материал и методы: в исследование включили 46 пациентов с сахарным диабетом 2 типа с неудовлетворительным контролем гликемии на фоне монотерапии метформином, которые никогда не получали терапию ИНГТ-2 или иДПП-4. В течение 3 мес. 21 пациент исследуемой группы получал дапаглифлозин 10 мг/сут, 25 пациентов контрольной группы получали вилдаглиптин 100 мг/сут. Оценивали концентрацию гликированного гемоглобина (HbA1c) и биохимические показатели (креатинин, мочевины в сыворотке и моче, липидный спектр), концентрацию бета-гидроксибутирата в сыворотке.

Результаты исследования: в группе исследования отмечалось значимое снижение концентрации HbA1c с $8,8 \pm 0,7\%$ до $7,4 \pm 0,5\%$ ($p=0,005$), глюкозы плазмы натощак с $9,3 \pm 2,9$ ммоль/л до $7,3 \pm 1,2$ ммоль/л ($p=0,007$), снижение массы тела на $2,4 \pm 1,9$ кг через 3 мес. В группе контроля отмечалось менее выраженное снижение концентрации HbA1c и глюкозы плазмы натощак ($8,5 \pm 0,8\%$ до $7,9 \pm 0,5\%$ ($p=0,01$) и с $8,9 \pm 2,5$ ммоль/л до $7,8 \pm 1,4$ ммоль/л ($p=0,009$) соответственно), масса тела не менялась. В группе исследования концентрация бета-гидроксибутирата через 3 мес. лечения была значимо выше, чем в группе контроля ($0,24 \pm 0,13$ против $0,17 \pm 0,05$, $p=0,006$). Ни у одного из пациентов не было зафиксировано клинических симптомов, таких как тошнота, рвота, одышка, усталость или спутанность сознания.

Заключение: статистически значимых корреляций между повышением концентрации бета-гидроксибутирата и возрастом пациента, длительностью диабета, скоростью клубочковой фильтрации, изменением HbA1c не выявлено. Необходимы дальнейшие исследования для выявления пациентов, склонных к развитию у них диабетического кетоацидоза в начале лечения ИНГТ-2.

Ключевые слова: сахароснижающая терапия, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, гиперкетонемия, бета-гидроксибутират, эугликемический диабетический кетоацидоз.

Для цитирования: Лебедев Д.А., Колчанова Я.А., Бабенко А.Ю. Влияние различных видов сахароснижающей терапии на концентрацию бета-гидроксибутирата у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. РМЖ. 2019;12:22–24.

ABSTRACT

Impact of different hypoglycemic therapy types on the concentration of beta-hydroxybutyrate in patients with type 2 diabetes mellitus
D.A. Lebedev, Ya.A. Kolchanova, A.Yu. Babenko

Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg

Aim: to evaluate the dynamics of beta-hydroxybutyrate level in the blood during therapy with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT-2) in comparison with therapy with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4).

Patients and Methods: the study included 46 patients with type 2 diabetes mellitus with poor glycemic control during monotherapy with metformin (who had never received therapy with SGLT-2 or DPP-4 inhibitors). 21 patients of the study group received dapagliflozin 10 mg/day for 3 months, whereas 25 patients of the control group received vildagliptin 100 mg/day. The concentration of HbA1c and biochemical parameters (creatinine, urea in serum and urine, lipid spectrum) of beta-hydroxybutyrate in serum were evaluated.

Results: in the study group there was a significant decrease in the HbA1c concentration from $8.8 \pm 0.7\%$ to $7.4 \pm 0.5\%$ ($p=0.005$), and fasting plasma glucose — from $9.3 \text{ mmol/l} \pm 2.9 \text{ mmol/l}$ to $7.3 \text{ mmol/l} \pm 1.2 \text{ mmol/l}$ ($p=0.007$). Also, there was a decrease in body weight by 2.4 ± 1.9 kg after 3 months. In the control group, there was a less pronounced decrease in the HbA1c concentration and fasting plasma glucose ($8.5 \pm 0.8\%$ to $7.9 \pm 0.5\%$ ($p=0.01$) and $8.9 \text{ mmol/l} \pm 2.5 \text{ mmol/l}$ to $7.8 \text{ mmol/l} \pm 1.4 \text{ mmol/l}$ ($p=0.009$), respectively); there was no change in body weight. In the study group, the concentration of beta-hydroxybutyrate after 3 months of treatment was significantly higher than in the control group (0.24 ± 0.13 vs 0.17 ± 0.05 , $p=0.006$). None of the patients had clinical symptoms such as nausea, vomiting, shortness of breath, fatigue or confused mental state.

Conclusion: there were no statistically significant correlations between increased beta-hydroxybutyrate concentration and patient age, diabetes duration, GFR level, and HbA1c change. Further studies are needed to identify patients prone to DKA development at the beginning of therapy with SGLT-2 inhibitors.

Keywords: hypoglycemic therapy, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, hyperketonemia, beta-hydroxybutyrate, euglycemic diabetic ketoacidosis.

For citation: Lebedev D.A., Kolchanova Ya.A., Babenko A.Yu. Impact of different hypoglycemic therapy types on the concentration of beta-hydroxybutyrate in patients with type 2 diabetes mellitus. RMJ. 2019;12:22–24.

ВВЕДЕНИЕ

Лечение ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (ИНГТ-2) пациентов с атеросклеротической болезнью сердца и сосудов и высоким риском сердечно-сосудистых событий связано с уменьшением сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности [1, 2]. Хотя положительное влияние ИНГТ-2 на сердце и сосуды обусловлено множеством факторов, гиперкетонемия представляется одним из важных потенциальных механизмов [3]. Суть этого механизма состоит в обеспечении находящегося в условиях гипоксии миокарда энергией, получаемой из бета-гидроксибутирата — «бережливого» энергетического субстрата, требующего меньшего расхода кислорода для образования АТФ по сравнению с глюкозой и лактатом [3]. С другой стороны, лечение ИНГТ-2 потенциально ассоциировано с развитием зугликемического диабетического кетоацидоза (ДКА), состояния, при котором на фоне околонормальных значений гликемии развивается клиническая картина кетоацидоза [4]. ДКА является ургентным состоянием, которое может вызвать обезвоживание, гипотензию, потерю сознания, отек мозга, а в некоторых случаях приводит к летальному исходу. В 2015 г. Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) опубликовало предупреждение о повышенном риске ДКА, связанного с применением ИНГТ-2 [5]. Ввиду малой доступности выраженность кетонемии не исследуется в повседневной клинической практике. Уточнение важности мониторинга кетонемии и кетонурии при терапии ИНГТ-2, определение клинических ситуаций, в которых он будет показан, имеет большое клиническое значение.

Цель исследования: оценить динамику уровня бета-гидроксибутирата в крови на фоне лечения ИНГТ-2 в сравнении с другим широко используемым классом сахароснижающих препаратов — ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включали пациентов с сахарным диабетом 2 типа с неудовлетворительным контролем гликемии на фоне монотерапии метформинном, которые никогда не получали терапию ИНГТ-2 или иДПП-4. Критериями включения были: возраст 20–75 лет, содержание гликированного гемоглобина (HbA1c) от 7,5 до 10% и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по СКД-EPI >60 мл/мин на 1,73 м². Критериями исключения из исследования были: инсулинотерапия или получение других сахароснижающих препаратов, прием препаратов, снижающих массу тела, и/или бариатрическая хирургия в анамнезе за последний год. Пациенты были распределены в 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту, длительности диабета, показателям HbA1c и индексу массы тела (ИМТ). В исследование были включены 46 пациентов: 21 пациент — в исследуемую группу, 25 — в контрольную группу. В течение 3 мес. в исследуемой группе пациенты получали дапаглифлозин 10 мг/сут, в контрольной группе — вилдаглиптин 100 мг/сут. Образцы крови забирали натощак (время голодания составляло от 8 до 12 ч, накануне исключали прием алкоголя). Концентрацию HbA1c оценивали методом аффинной хроматографии (Bio-Rad, США) (норма <6%); биохимические показатели (креатинин, мочевины в сыворотке и моче, липидный спектр) определяли с использованием реактивов и анализатора Cobas Integra 400 plus (Roche, Франция); концентрацию бета-гидроксибутирата в сыворотке измеряли с помощью фотометрического метода (реактивы фирмы DiaSys, Германия) (референсный диапазон

0,02–0,27 ммоль/л). Выбор бета-гидроксибутирата как оцениваемого показателя связан с тем, что он составляет около 80% циркулирующих кетонов и является более стабильным в крови, чем ацетоацетат и ацетон. Повышение уровня бета-гидроксибутирата выше верхней границы референсного диапазона расценивали как наличие гиперкетонемии.

Статистический анализ проводили с использованием пакета статистического программного обеспечения STATISTICA 10 (StatSoft Inc, США). Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение (M±SD) или в виде медианы и квартилей (Me, 25% квартиль — 75% квартиль) в случае ненормальности распределения. Различия между группами анализировали с использованием U-критерия Манна — Уитни. Корреляционный анализ проводили с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена. Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты в обеих группах не отличались друг от друга по оцениваемым показателям (табл. 1). В обеих группах уровень HbA1c и уровень глюкозы натощак превышали целевые значения. Средний ИМТ был повышен и соответствовал I степени ожирения. Средние уровни АД находились в целевом диапазоне. Уровень бета-гидроксибутирата был в пределах нормальных значений до начала терапии.

На фоне терапии дапаглифлозином отмечалось значимое снижение концентрации HbA1c с $8,8 \pm 0,7\%$ до $7,4 \pm 0,5\%$ ($p = 0,005$), глюкозы плазмы натощак с $9,3 \pm 2,9$ ммоль/л до $7,3 \pm 1,2$ ммоль/л ($p = 0,007$). Через 3 мес. в группе дапаглифлозина отмечалось снижение массы тела на $2,4 \pm 1,9$ кг. В группе вилдаглиптина также отмечалось снижение концентрации HbA1c и глюкозы плазмы натощак, хотя и менее выраженное (с $8,5 \pm 0,8\%$ до $7,9 \pm 0,5\%$ ($p = 0,01$) и с $8,9 \pm 2,5$ ммоль/л до $7,8 \pm 1,4$ ммоль/л ($p = 0,009$) соответственно). При этом в группе вилдаглиптина не отмечалось изменения массы тела и ИМТ через 3 мес. терапии по сравнению с исходными значениями. Увеличивалась концентрация бета-гидроксибутирата по сравнению с исходным уровнем до лечения ($0,24 \pm 0,13$ против $0,16 \pm 0,06$, $p = 0,003$). В группе дапаглифлозина концентрация бета-гидроксибутирата через 3 мес. лечения была значимо выше, чем в группе вилдаглиптина ($0,24 \pm 0,13$ против $0,17 \pm 0,05$, $p = 0,006$). Гиперкетонемия была выявлена у 5 пациентов (23,8%) в группе дапаглифлозина и у 1 (4%) пациента в группе вилдаглиптина ($p = 0,035$). Тем не менее ни у одного из пациентов не было зафиксировано клинических симптомов, таких как тошнота, рвота, одышка, усталость или спутанность сознания.

Не было получено статистически значимых корреляций между повышением концентрации бета-гидроксибутирата и возрастом пациента, длительностью диабета, уровнем СКФ, изменением HbA1c. Отмечалась слабая отрицательная корреляция изменения концентрации бета-гидроксибутирата и динамики массы тела ($r = -0,48$, $p = 0,02$), но не ИМТ ($r = -0,32$, $p = 0,09$).

В настоящем исследовании показано, что уровень бета-гидроксибутирата увеличивается в ходе терапии дапаглифлозином по сравнению с терапией вилдаглиптином. Полученные результаты согласуются с данными других исследований, в которых у пациентов с диабетом, получавших ИНГТ-2, происходило увеличение концентрации кетоновых тел в крови по сравнению с контрольными группами [6–8]. Развитие гиперкетонемии не сопровождалось появ-

Таблица 1. Сравнительная характеристика исходных параметров в группах

| Параметр | Группа исследования | Группа контроля | P |
|---------------------------------|---------------------|-----------------|-------|
| Возраст, лет | 54,2±8,5 | 55,7±7,9 | >0,05 |
| Пол: | | | |
| женский, n (%) | 12 (57,1) | 11 (44) | >0,05 |
| мужской, n (%) | 9 (42,9) | 14 (56) | |
| HbA1c, % | 8,8±0,7 | 8,5±0,8 | >0,05 |
| Глюкоза натощак, ммоль/л | 9,3±2,9 | 8,9±2,5 | >0,05 |
| Длительность СД2, лет | 7,3±5,9 | 7,6±6,3 | >0,05 |
| Масса тела, кг | 81,5±16,6 | 77,1 ±15,4 | >0,05 |
| ИМТ, кг/м ² | 32,1±4,3 | 30,7±4,9 | >0,05 |
| САД, мм рт. ст. | 135,5±15,8 | 137,4±14,4 | >0,05 |
| ДАД, мм рт. ст. | 84,3±10,1 | 82,6±9,7 | >0,05 |
| СКФ, мл/мин/1,73 м ² | 90,4±14,2 | 92,1±13,8 | >0,05 |
| Холестерин общий, ммоль/л | 4,3±1,9 | 3,9±2,2 | >0,05 |
| ЛПНП, ммоль/л | 2,7±1,6 | 2,5±1,3 | >0,05 |
| ЛПВП, ммоль/л | 0,95±0,23 | 1,05±0,17 | >0,05 |
| ТГ, ммоль/л | 2,4±1,1 | 2,0±1,4 | >0,05 |
| β-гидроксibuтират, ммоль/л | 0,16±0,06 | 0,14±0,08 | >0,05 |

Примечание. HbA1c – гликированный гемоглобин, ИМТ – индекс массы тела, СД2 – сахарный диабет 2 типа, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ТГ – триглицериды.

лением каких-либо клинических симптомов и не потребовало отмены терапии ни у одного из пациентов.

Хотя точный физиологический механизм, ответственный за развитие кетогенеза, вызванного ИНГТ-2, изучен не полностью, считается, что основным фактором является изменение соотношения инсулина и глюкагона вследствие уменьшения секреции инсулина в ответ на снижение уровня глюкозы в плазме за счет глюкозурии и увеличения секреции глюкагона за счет меньшей стимуляции альфа-клеток глюкозой и снижения паракринного влияния инсулина [9]. В среднем расчетное молярное отношение внутрипеченочного инсулина к глюкагону снижается с 9 до 7 натощак и с 29 до 24 во время еды [10]. Эти изменения способствуют липолизу жировой ткани, активации кетогенеза в печени и увеличению концентрации кетонных тел в крови. Считается, что уменьшение потребления углеводов, значимое снижение доз инсулинов, сопутствующие острые заболевания и обострения хронических, употребление алкоголя могут предрасполагать к развитию ДКА. Риск ДКА может быть выше также у пациентов с длительным анамнезом СД2, с недостаточностью β-клеток или при латентном аутоиммунном диабете у взрослых (LADA) [4].

Однако данные по влиянию ИНГТ-2 на риск развития ДКА остаются противоречивыми. Так, в одном из исследований, в котором анализировали базы данных отчетов о нежелательных реакциях, риск ДКА у пациентов, получавших ИНГТ-2, был значимо выше, чем у пациентов, получавших иДПП-4 [11]. В другом исследовании на основе базы данных за 2 года также сравнивали влияние терапии ИНГТ-2 и иДПП-4 на риск ДКА. Отношение рисков (ОР) ДКА для ИНГТ-2 составило 2,2 (95% ДИ 1,4–3,6) [12]. Однако в этом исследовании не учитывали недавнюю историю инфекций, включая инфекции верхних дыхательных путей, мочевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта, или использование лекарств, которые влияют на функции почек, таких как ди-

уретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина II. С другой стороны, метаанализ 81 исследования показал, что прием ИНГТ-2 не ассоциирован с риском развития ДКА [13]. Wang et al. также показали, что применение ИНГТ-2 не повышало риск ДКА по сравнению с применением других пероральных антигипергликемических препаратов [14]. Тем не менее анализируемые группы не были полностью идентичными, что могло отразиться на результатах исследования. В 2018 г. были опубликованы результаты общенационального популяционного когортного исследования, в котором сравнивали данные 56 325 пациентов в группе ИНГТ-2 с данными 974 179 пациентов в группе иДПП-4 [15]. За время наблюдения было зарегистрировано 63 случая ДКА. Не было получено увеличения риска госпитализации по поводу ДКА в группе ИНГТ-2 по сравнению группой иДПП-4 (ОР 0,956; 95% ДИ 0,581–1,572; p=0,996). Частота госпитализаций по поводу ДКА в течение первых 30 дней после начала терапии ИНГТ-2 составила 2,501 случая на 1000 человеко-лет, что было значимо больше, чем в течение последующих 3 лет наблюдения (0,614 случая на 1000 человеко-лет). При этом не было получено различий в риске ДКА между двумя группами в зависимости от времени, прошедшего после начала приема препарата. Применение ИНГТ-2 ассоциировалось с незначительным повышением риска ДКА у пациентов с диабетическими микрососудистыми осложнениями (ОР 2,044; 95% ДИ 0,900–4,640; p=0,088) и у пациентов, принимающих диуретики (ОР 3,648; 95% ДИ 0,720–18,480; p=0,118). Среди факторов, которые могут влиять на результаты исследования, надо отметить его ретроспективный характер и отсутствие рандомизации, а также отсутствие данных по дозам инсулинов, продолжительности СД, уровню ИМТ и некоторых результатов лабораторных исследований (например, уровня С-пептида). В целом развитие ДКА на фоне применения ИНГТ-2 при СД2 встречается с частотой менее 0,2% [16, 17]. В большинстве случаев это наблюдается в первые 2 мес. использования препаратов [11, 18, 19]. При развитии таких симптомов, как тошнота, рвота, особенно после приема алкоголя или недавнего снижения дозы инсулина, может быть полезным увеличение потребления жидкости и углеводов. Пациентам следует временно прекратить прием ИНГТ-2, обратиться к своему врачу и ввести дополнительную дозу ультракороткого инсулина вместе с приемом углеводов и достаточным количеством жидкости [20]. Как показали результаты нашего исследования, у пациентов с длительностью СД2 менее 10 лет, не получавших инсулин и не имеющих признаков абсолютной инсулинопении, без тяжелых сопутствующих заболеваний терапия дапаглифлозином не приводила к развитию ДКА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимы дальнейшие проспективные исследования с надлежащими лабораторными тестами для выявления пациентов, которые склонны к развитию у них ДКА в начале лечения ИНГТ-2. Врачи должны учитывать риски ДКА при старте ИНГТ-2, однако с учетом низкой вероятности развития ДКА рутинный мониторинг кетонных тел, в т. ч. бета-гидроксibuтирата, нецелесообразен.

Исследование проведено в рамках научного проекта, поддержанного грантом РНФ (соглашение № 17-75-30052).

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

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса в эндокринологической практике. Клиническое наблюдение

Профессор Т.Ю. Демидова, Е.Ю. Грицкевич, Е.В. Волкова

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В статье описано клиническое наблюдение редко встречающегося заболевания — гистиоцитоза из клеток Лангерганса, ранее называемого гистиоцитозом X. Этиология заболевания неизвестна. Основными механизмами развития заболевания считаются клональная пролиферация патологических клеток Лангерганса и аномальная регуляция взаимодействия клеток иммунной системы в очагах поражения. Клеточный инфильтрат носит полиморфный характер и содержит, помимо патологических клеток Лангерганса, лимфоциты, эозинофилы, моноциты, макрофаги. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса — болезнь, патогенез которой сочетает черты новообразования и реактивного процесса. Пик заболеваемости приходится на ранний детский возраст. Клиническая картина заболевания варьирует от локализованных форм с доброкачественным течением и спонтанным выздоровлением до диссеминированных форм с быстро прогрессирующим течением и летальным исходом. В патологический процесс могут вовлекаться любые органы и системы в различном сочетании: скелет, кожа, лимфатические узлы, наружное ухо, печень, селезенка, костный мозг, легкие, эндокринные железы, центральная нервная система, желудочно-кишечный тракт, тимус.

Особенностью данного клинического случая является манифестация заболевания во взрослом возрасте с эндокринопатией: развитием несахарного диабета, гиперпролактинемии, аменореи.

Ключевые слова: гистиоцитоз из клеток Лангерганса, несахарный диабет, гиперпролактинемия, аутоиммунный тиреоидит, аменорея.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Грицкевич Е.Ю., Волкова Е.В. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса в эндокринологической практике. Клиническое наблюдение. РМЖ. 2019;12:25–28.

ABSTRACT

Clinical case of Langerhans cell histiocytosis in endocrinological practice

T.Yu. Demidova, Ye.Yu. Gritskovich, Ye.V. Volkova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

The article describes a clinical case of a rare disease — Langerhans cells histiocytosis, formerly histiocytosis X, which etiology is unknown. The main mechanisms of disease progression are a clonal proliferation of pathological Langerhans cells and abnormal regulation of immune system cells interaction in lesions. Cell infiltration has polymorphic nature and contains lymphocytes, eosinophils, monocytes, macrophages alongside pathological Langerhans cells. Langerhans cells histiocytosis pathogenesis combines patterns of neoplasm and reactive process. The peak incidence is in early childhood. The disease clinical picture varies from localized forms with the benign course and spontaneous recovery to disseminated forms with a rapidly progressive course and fatal outcome. Pathological process can involve any organs and systems in different combinations: skeleton, skin, lymph nodes, outer ear, liver, spleen, bone marrow, lungs, endocrine glands, central nervous system, gastrointestinal tract, thymus. The peculiarity of this clinical case is the disease manifestation in adulthood with endocrinopathy: development of diabetes insipidus, hyperprolactinemia, amenorrhea.

Keywords: Langerhans cells histiocytosis, diabetes insipidus, hyperprolactinemia, autoimmune thyroiditis, amenorrhea.

For citation: Demidova T.Yu., Gritskovich Ye.Yu., Volkova Ye.V. Clinical case of Langerhans cell histiocytosis in endocrinological practice. RMJ. 2019;12:25–28.

ВВЕДЕНИЕ

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса — заболевание, в основе которого лежат аномальная пролиферация и аккумуляция в органах и тканях патологических клеток Лангерганса, которые сливаются вместе с эозинофильными гранулоцитами в гигантские многоядерные клетки, образуя гистиоцитарные гранулемы, что ведет к локальному повреждению и нарушению функции пораженных органов [1]. Термин «гистиоцитоз из клеток Лангерганса» объединяет заболевания, ранее известные как эозинофильная гранулема, болезнь Хэнда — Шуллера — Крисчена и болезнь Абта — Леттерера — Зиве [2]. Этиология заболевания неизвестна. Основными механизмами развития

заболевания считаются клональная пролиферация патологических клеток Лангерганса и аномальная регуляция взаимодействия клеток иммунной системы в очагах поражения. Клеточный инфильтрат носит полиморфный характер и содержит, помимо патологических клеток Лангерганса, лимфоциты, эозинофилы, моноциты, макрофаги. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса сочетает черты новообразования и реактивного процесса. В исследованиях продемонстрированы участие в патогенезе провоспалительных цитокинов («цитокиновый шторм»), экспрессия факторов роста эндотелия (VEGF), белков сигнального пути Fas (Fas-лиганд и рецептор относятся к семейству фактора некроза опухоли), участвуют в механизмах апоптоза) [3]. Пик заболева-

емости приходится на ранний детский возраст [4]. Клиническая картина заболевания варьирует от локализованных форм с доброкачественным течением и спонтанным выздоровлением до диссеминированных форм с быстро прогрессирующим течением и летальным исходом. В патологический процесс могут вовлекаться любые органы и системы в различном сочетании: скелет, кожа, лимфатические узлы, наружное ухо, печень, селезенка, костный мозг, легкие, эндокринные железы, центральная нервная система (ЦНС), желудочно-кишечный тракт, тимус.

Поражение кожи проявляется пятнисто-папулезной сыпью с бурым оттенком, корочками, геморрагическим компонентом. Патология ЦНС может носить очаговый дегенеративный характер либо характер объемного образования. Клиническая симптоматика включает общемозговые симптомы и очаговый неврологический дефицит, характер которого определяется локализацией поражения. Среди нарушений эндокринной системы часто инфильтративный процесс захватывает заднюю долю гипофиза с формированием несахарного диабета, возможно развитие пангипопитуитаризма. Среди других нарушений у пациентов могут быть гепатоспленомегалия, цитопенический синдром в результате нарушения функции костного мозга, желтуха, генерализованная лимфаденопатия, рецидивирующие наружные отиты (как компонент кожного синдрома), энтероколит [5].

В соответствии с числом пораженных органов принято выделять моно- и мультисистемное поражение. Учитывая, что наиболее часто органом-мишенью при гистиоцитозе является кожа, для верификации диагноза наиболее часто проводят биопсию кожи с последующим гистологическим исследованием, однако при отсутствии кожных проявлений возможно провести биопсию другого пораженного органа [6].

Стратегия лечения зависит от количества пораженных систем и органов и вовлеченности в процесс органов риска, к которым относят костный мозг, селезенку, печень. В случае моносистемного поражения кожи при нетяжелом течении заболевания терапия может ограничиваться местным лечением топическими глюкокортикостероидами. Системная комбинированная химиотерапия показана при мультисистемном поражении и случаях односистемных заболеваний, не поддающихся лечению другими методами. Применяется комбинация цитостатических препаратов и системных глюкокортикостероидов [7].

Клиническое наблюдение

Женщина, 25 лет, госпитализирована бригадой скорой медицинской помощи в отделение реанимации и интенсивной терапии ГКБ им. В.П. Демикова в связи с выраженной гипотонией, гиповолемией. После стабилизации состояния переведена в отделение эндокринологии с жалобами на сухость во рту, жажду, учащенное мочеиспускание, выраженную слабость (пациентка не могла встать с постели), болезненные зудящие кожные высыпания с серозным отделяемым в подмышечных областях, паховых складках. Объективные данные: рост 158 см, вес 93 кг, ИМТ 37,2 кг/м². В сознании, однако без критического отношения к своему состоянию. Анамнез заболевания собирали со слов матери и по данным выписных эпикризов. Положение больной в постели активное. Температура тела 36,8 °С. Дыхание: самостоятельное, адекватное, аускультативно жесткое, про-

водится во все отделы грудной клетки. ЧДД 17 в минуту. SaO₂ 97%. Тоны сердца ясные. АД 100/57 мм рт. ст. Пульс по кардиомонитору: 74 в минуту, ритмичный. Язык: подсушен, обложен желтоватым налетом, на слизистой полости рта множественные изъязвления, трещины на губах, рот постоянно приоткрыт. Живот: округлой формы, увеличен в размерах за счет подкожной жировой клетчатки. В реанимационном отделении пациентке установлен уретральный катетер. В домашних условиях в связи с малоподвижностью используют подгузник.

Больная — единственный ребенок в семье, проживает с матерью, анамнез со стороны отца неизвестен. Мать страдает морбидным ожирением с детского возраста. У пациентки при рождении диагностированы фетопатия, врожденное расходящееся косоглазие. Ожирение развилось на первом году жизни. Росла и развивалась соответственно возрасту, однако, со слов матери, с детского возраста наблюдалась у психиатра (выписки не представлены). Впервые зудящие кожные высыпания появились в возрасте 19 лет, что связывает с укусом собаки и последующим лечением. В течение года зона поражения распространилась на волосистую часть головы, подмышечные впадины, затем на паховые складки. Местное лечение амбулаторно — без эффекта. Со слов матери, пациентка часто не соблюдала правила личной гигиены. Впоследствии, в том же году, появились жалобы на выделения из молочных желез, аменорею, затем присоединились жалобы на жажду, сухость во рту, учащенное мочеиспускание. При обращении в Эндокринологический научный центр (ЭНЦ) была выявлена гиперпролактинемия (пролактин составил 1374 мЕД/дл), несахарный диабет (осмоляльность плазмы 0,315 мосм/кг), по данным МРТ было обнаружено супраселлярное объемное образование, кистозное образование задней черепной ямки 23×58 мм, был предположен диагноз гистиоцитоза из клеток Лангерганса. Консультирована нейрохирургом, по заключению которого оперативное лечение не было показано. При выписке были рекомендованы каберголин 0,5 мг/нед. и десмопрессин 240 мкг 3 р./сут. На фоне терапии месячные у больной были регулярными, мочеиспускание нормализовалось.

По поводу кожных высыпаний рекомендована консультация в ГКБ им. Короленко, куда обратилась в возрасте 21 года, находилась на стационарном лечении и где была проведена биопсия кожи с последующим иммуногистохимическим исследованием. Диагноз при выписке: «Гистиоцитоз Х. Вторичная пиодермия». Больной проводилось лечение преднизолоном 50 мг/сут внутрь, цефазолином, метронидазолом, флуконазолом, наружно применялась 2% цинковая паста, мази. При выписке было рекомендовано продолжить глюкокортикоидную, антибактериальную, местную терапию под наблюдением дерматолога, эндокринолога по месту жительства.

Пациентка отметила улучшение самочувствия и регресс кожных высыпаний, однако терапия сопровождалась увеличением массы тела на 20 кг в течение месяца, что послужило причиной самостоятельной отмены препаратов.

Позднее, в 23 года, повторно госпитализирована в отделение терапии с группой ожирения ФГБУ ЭНЦ с прежними жалобами, где выявлена манифестация первичного гипотиреоза в исходе аутоиммунного тиреоидита. Антропометрические данные пациентки в этот период: вес 108 кг, рост 159 см, ИМТ 42,9 кг/м². При осмотре кожного покрова отмечалась пиодермия паховых и подмышечных

областей, гипотония — АД 100/60 мм рт. ст. При обследовании: пролактин 30,8 мЕд/л, антитела к тиреопероксидазе 731 МЕ/мл, тромбоцитоз $418 \cdot 10^9$ кл/л, гиперурикемия 401,17 мкмоль/л, осмоляльность мочи 0,405 мосм/кг (референсные значения 0,6–1,2 мосм/кг), при КТ органов грудной клетки инфильтративных поражений не выявлено. При повторном МРТ головного мозга: «МР-картина супраселлярного объемного образования. Арахноидальная киста задней черепной ямки, кистозное образование пинеальной области. Зоны умеренно выраженной перивентрикулярной лейкомаляции в области задних рогов боковых желудочков соответствуют перинатальной энцефалопатии». При УЗИ органов малого таза выявлена гипоплазия матки. Из Эндокринологического научного центра больная выписана с диагнозом: «Основное заболевание: Гистиоцитоз X. Супраселлярное объемное образование, образование задней черепной ямки. Центральный несахарный диабет, компенсация. Синдром гиперпролактинемии. Вторичная аменорея. Гистиоцитарное поражение кожи. Микробная инфицированная экзема промежности, паховых областей, подмышечных впадин. Аутоиммунный тиреоидит. Первичный гипотиреоз, субкомпенсация. Ожирение III степени (ИМТ 42,9 кг/м²). Сопутствующие заболевания: ЖКБ. ОУ — ангиопатия сетчатки. Миопия средней степени. Расходящееся косоглазие. ОД — врожденная гипертрофия ретинального пигментного эпителия». При выписке из стационара рекомендованы: десмопрессин 0,5 мг/сут, каберголин 0,25 мг 2 р./сут, левотироксин натрия 150 мкг утром натощак за 30 мин до еды, наблюдение дерматолога по месту жительства, консультация онколога. К онкологу в дальнейшем больная не обращалась.

В 24 года пациентке была проведена денситометрия поясничного отдела позвоночника, где, согласно Z-критерию, отмечалось снижение минеральной костной плотности.

При обследовании в ГКБ им. Демидова в 2019 г. была выявлена железодефицитная анемия средней степени тяжести (гемоглобин 74 г/л, железо 4,7 мкмоль/л), гипертриглицеридемия 2,6 ммоль/л. Нарушений углеводного обмена не выявлено. Данные иммунохимических исследований и результаты пробы Зимницкого представлены в таблицах 1 и 2. Кожные покровы с выраженными изменениями: элементы папулезной сыпи, поражение всех кожных складок по типу интертриго инфильтративно-воспалительного характера с мацерацией и отделяемым с неприятным запахом, формирование корок, атрофические рубцы (рис. 1).

На фоне проведенной терапии состояние больной улучшилось, стала самостоятельно садиться в кровати, гемоглобин 115 г/л, АД 110/70 мм рт. ст., мацерации в паховых складках перестали кровоточить, гиперемия и отек уменьшились.

Обсуждение

Описанное клиническое наблюдение интересно развитием полиорганной эндокринологической патологии на фоне течения редкого заболевания — гистиоцитоза из клеток Лангерганса. Первыми специалистами, заподозрившими гистиоцитарное поражение гипоталамо-гипофизарной области, были именно специалисты эндокринологического стационара. При изучении анамнеза больной можно проследить прогрессирование заболевания: вначале появилось поражение кожи, далее к нему последовательно присоединились гиперпролактинемия, несахарный диабет,



Рис. 1. Элементы кожной сыпи (А). Состояние кожных покровов правой верхней конечности (Б)

Таблица 1. Результаты лабораторного исследования

| Показатель | Значение | Референтный интервал |
|--------------|--------------|----------------------|
| ТТГ | 0,46 мкМЕ/мл | 0,4–4 |
| Т3 свободный | 4,31 пг/мл | 1,8–4,2 |
| Т4 свободный | 0,94 нг/дл | 0,89–1,76 |
| ФСГ | 0,24 МЕ/мл | – |
| ЛГ | 0,16 МЕ/мл | – |
| Пролактин | <0,50 | (1,9–25) |
| Кортизол | 8,41 мкг/дл | – |

Таблица 2. Анализ мочи по Зимницкому

| Время | Удельный вес, г/л | Количество, мл |
|--------------------------------|-------------------|----------------|
| 6:00–9:00 | 1023 | 37,0 |
| 9:00–12:00 | 1024 | 40,0 |
| 12:00–15:00 | 1023 | 80,0 |
| 15:00–18:00 | 1025 | 100,0 |
| 18:00–21:00 | 1023 | 48,0 |
| 21:00–24:00 | 1019 | 60,0 |
| 24:00–3:00 | 1019 | 100,0 |
| 3:00–6:00 | 1020 | 45,0 |
| Общее количество мочи – 510 мл | | |

гипогонадизм, что свидетельствует о мультисистемном поражении и прогрессирующем тяжелом течении заболевания. Так как больная не наблюдалась у гематолога, онколога, инфильтративный процесс поражал все большие участки кожи и ЦНС.

По данным «Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению гистиоцитоза из клеток Лангерганса» 2015 г. основными препаратами для лечения гистиоцитоза являются винбластин, преднизолон, 6-меркаптопурин. К терапии второй линии относится комбинированная химиотерапия препаратами 2-хлордезоксиденозина и цитарабина и аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Для определения тактики лечения выделяют 3 группы пациентов, в зависимости от количества пораженных систем органов и вовлеченности в патологический процесс печени, селезенки, костного мозга. К группе низкого риска относятся пациенты с локальным поражением одного органа/системы. К группе промежуточного риска относятся пациенты с поражением нескольких органов/систем без вовлечения органов риска, а также пациенты с интракраниальным объемным образованием, сдавлением спинного мозга, с литическими очагами основания черепа, височной кости, основной кости, сосцевидного отростка, орбиты. К группе высокого риска относятся пациенты с поражением нескольких органов/систем с вовлечением органов риска [1]. Следовательно, можно предположить, что данная пациентка относилась к группе промежуточного риска, т. к. имела интракраниальное объемное образование. Согласно клиническим рекомендациям таким пациентам

необходима системная химиотерапия препаратами винбластин и преднизолон. Как мы видим, несмотря на поставленный 6 лет назад диагноз, пациентка не получала лечения по поводу гистиоцитоза из клеток Лангерганса, кроме краткосрочного лечения преднизолоном в возрасте 21 года, не была консультирована онкогематологом, получала только терапию, направленную на коррекцию функций пораженных органов.

Врачам-эндокринологам стоит иметь в виду возможность развития вторичной патологии органов эндокринной системы на фоне системного гранулематозного заболевания и направлять таких пациентов к специалистам для лечения основного заболевания.

Литература

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гистиоцитоза из клеток Лангерганса. Под ред. М.А. Масчан, Г.А. Новичковой, Г.А. Румянцев. М.; 2014. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of histiocytosis from Langerhans cells. Eds. M.A. Maschan, G.A. Novichkova, G.A. Romyantsev. M.; 2014 (in Russ.)].
2. Новичкова Г.А., Минков М.Л., Масчан М.А. Гистиоцитозы. Клиническая онкогематология: руководство для врачей. Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина; 2007. [Novichkova G.A., Minkov M.L., Maschan M.A. Histiocytosis. Clinical oncohematology: a guide for doctors. Ed. M.A. Volkova. M.: Medicine; 2007 (in Russ.)].
3. Badalian-Very G., Vergilio J.A., Degar B.A. et al. Recent advances in the understanding of Langerhans cell histiocytosis. Br J Haematol. 2012;156:163–172.
4. Egeler R.M., van Halteren A.G., Hogendoorn P.C. et al. Langerhans cell histiocytosis: fascinating dynamics of the dendritic cell-macrophage lineage. Immunol Rev. 2010;234(1):213–132.
5. Windebank K.P., Nanduri V. Langerhans Cell Histiocytosis. Arch Dis Child. 2009;94(11):904–908. DOI: 10.1136/adc.2007.125872.
6. Chandekar S.A., Shah V.B., Kavishwar V. Cytological diagnosis of Langerhans cell histiocytosis with cutaneous involvement. J Cytol. 2013;30(1):81–83.
7. Gadner H. Treatment of adult-onset Langerhans cell histiocytosis — is it different from the pediatric approach? Ann Oncol. 2010;21(6):1141–1142. DOI: 10.1093/annonc/mdp540.

116 Весенняя Международная Сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА

Клинические разборы в гастроэнтерологии

28.02.20 пятница

Сердце и Желудочно-кишечный тракт

29.02.20 суббота

Болезнь Крона и Язвенный Колит

01.03.20 воскресенье

K
Fe
Cu
 Элементы таблицы Д. И. Менделеева в организме человека и их роль в норме и патологии

28, 29 февраля,
1 марта 2020 г.

РФ, г. Москва,
Б/ц отеля Холидей Инн
Москва-Сокольники,
Русаковская, 24

Манифестная форма первичного гиперпаратиреоза. Клиническое наблюдение

Профессор Т.Ю. Демидова, Ю.С. Кишкович

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Манифестный первичный гиперпаратиреоз является тяжелым, порой труднодиагностируемым заболеванием, ввиду того что исследование уровня общего и ионизированного кальция сегодня не входит в стандарты скрининга. Зачастую диагноз ставится уже при наличии костных и висцеральных поражений, таких как кальцификация сердечной мышцы и клапанов, нефролитиаз, желчнокаменная болезнь, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, снижение зрения, а также развитие остеопении и остеопороза. Своевременная диагностика, инструментальное подтверждение, дообследование по системам и органам позволят предупредить возможные тяжелые осложнения, включающие сердечную недостаточность, хроническую почечную недостаточность, низкоэнергетические переломы. Постановка диагноза манифестной формы первичного гиперпаратиреоза с помощью лабораторных данных, включающих повышение уровня кальция и паратгормона, не представляет трудностей, однако не всегда возможно верифицировать локализацию гормонпродуцирующей аденомы паращитовидной железы. В статье представлено клиническое наблюдение пациентки с картиной висцеральной формы первичного гиперпаратиреоза, подтвержденного лабораторно в соответствии с алгоритмами клинических рекомендаций, однако инструментальная диагностика в случае данной пациентки потребовала дообследования для уточнения локализации аденомы паращитовидной железы. Обсуждаются дальнейшее наблюдение пациентки, консервативные методы лечения.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, манифестная форма, гиперкальциемия, гипофосфатемия, паратгормон, нефролитиаз.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Кишкович Ю.С. Манифестная форма первичного гиперпаратиреоза. Клиническое наблюдение. РМЖ. 2019;12:29–32.

ABSTRACT

Symptomatic primary hyperparathyroidism. Clinical case

T.Yu. Demidova, Yu.S. Kishkovich

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Symptomatic primary hyperparathyroidism is a severe disease, sometimes difficult to diagnose, since the study of total and ionized calcium level is not included in the screening standards nowadays. Commonly, the diagnosis is established already in the presence of bone and visceral lesions, such as calcification of heart muscle and valves, nephrolithiasis, cholelithiasis, gastric and duodenal ulcers, visual acuity reduction, as well as osteopenia and osteoporosis pathogenesis. Timely diagnosis, instrumental confirmation, and additional examination of systems and organs will prevent possible severe complications, including heart failure, chronic renal failure, and low-energy fractures. Diagnosis of the symptomatic primary hyperparathyroidism using laboratory data with elevated levels of calcium and parathyroid hormone is not difficult. However, it is not always possible to verify the localization of hormone-producing parathyroid adenoma. The article presents the case of the patient with primary hyperparathyroidism with visceral manifestations, confirmed by laboratory study following the clinical recommendations algorithms, but instrumental diagnosis, in this case, required an additional examination to clarify the parathyroid adenoma localization. Further follow-up of the patient and conservative treatment methods are discussed.

Keywords: primary hyperparathyroidism, symptomatic, hypercalcemia, hypophosphatemia, parathyroid hormone, nephrolithiasis.

For citation: Demidova T.Yu., Kishkovich Yu.S. Symptomatic primary hyperparathyroidism. Clinical case. RMJ. 2019;12:29–32.

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) представляет собой эндокринное заболевание, в основе которого лежит гиперпродукция паратиреоидного гормона (ПТГ) вследствие первичной патологии паращитовидных желез, проявляющееся верхненормальным или повышенным уровнем кальция.

В зависимости от уровня кальция в крови и клинических проявлений выделяют нормокальциемическую, мягкую и манифестную формы ПГПТ. Общим признаком для всех трех форм является стойкое повышение уровня ПТГ вследствие его гиперпродукции паращитовидными железами.

Для манифестной формы свойственна яркая клиническая картина, высокие уровни кальция в крови. В зависимости

от спектра поражения различных систем и органов выделяют: костную, висцеральную и смешанную формы ПГПТ [1].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ПГПТ

В 80% случаев причиной ПГПТ является гормонпродуцирующая аденома одной из паращитовидных желез, в 5% случаев выявляются одновременно несколько аденом, у 15% пациентов отмечается первичная гиперплазия всех паращитовидных желез. Паратиреома также может быть одним из проявлений множественной эндокринной неоплазии I типа, которая проявляется эндокринными опухолями, поражающими паращитовидные железы, эндокринную часть

поджелудочной железы, переднюю долю гипофиза, кору надпочечников и диффузную эндокринную ткань в тимусе и бронхиолах [2, 3].

При ПГПТ в измененной паращитовидной железе секреция ПТГ приобретает автономный характер и не поддается повышенным уровнем кальция в крови. Избыточная секреция ПТГ способствует высвобождению кальция из костной ткани, увеличивает активность остеокластов. В результате этих процессов минеральная плотность костной ткани снижается, приводя к развитию остеопении, а в наиболее тяжелых случаях к развитию остеопороза.

Как известно, ПТГ также участвует в регуляции фосфорного обмена. Гиперсекреция ПТГ способствует снижению реабсорбции фосфата в почечных канальцах, что сопровождается развитием фосфатурии и гипофосфатемии. Данные механизмы запускают синтез активных форм витамина D, что, в свою очередь, приводит к возрастанию всасывания кальция в кишечнике, тем самым еще более увеличивая уровень кальция в крови.

Также при ПГПТ часто выявляются: гиперурикемия вследствие снижения чувствительности почечных канальцев к антидиуретическому гормону; уменьшение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которая вследствие недостаточной перфузии капиллярной сети вызывает сокращение канальцевой секреции урата, т. е. нарушается выведение мочевой кислоты [4].

Клиническая картина ПГПТ

С учетом всех звеньев патогенеза ПГПТ складывается соответствующая клиническая картина, характеризующаяся вовлечением различных органов и систем на фоне стойкой гиперкальциемии. Вовлекаются такие системы, как центральная нервная система (ЦНС), сердечно-сосудистая система (ССС), желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), опорно-двигательный аппарат, характерно поражение почек и глаз. Проявлениями поражения ЦНС при стойкой гиперкальциемии являются такие неспецифические симптомы, как утомляемость, слабость, депрессия. Со стороны ССС клинически ПГПТ проявляется артериальной гипертензией, гипертрофией миокарда левого желудочка, кальцификацией сердечной мышцы, аортального и митрального клапанов. Признаками поражения ЖКТ при ПГПТ служат язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, развитие которых обусловлено повышением активности агрессивных факторов желудочного сока на фоне длительной гиперкальциемии. Кроме того, поражение ЖКТ при ПГПТ проявляется развитием панкреатита, обусловленного усилением секреции трипсина, амилазы и липазы вследствие гиперкальциемии. Одним из факторов, способствующих развитию панкреатита, является желчнокаменная болезнь, которая у больных с ПГПТ встречается в 2 раза чаще. Изменения в костях скелета при ПГПТ проявляются развитием остеопении и остеопороза. У больных можно выявить болезненность при движении в крупных суставах, при пальпации костей, деформацию скелета, связанную с компрессионными переломами тел позвонков и длинных трубчатых костей. Поражение почек при ПГПТ проявляется развитием нефрокальциноза и нефролитиаза, что зачастую приводит к обструкции мочевыводящих путей, вторичному пиелонефриту, а в тяжелых случаях — гидронефрозу и почечной недостаточности. Нарушение зрения при ПГПТ характеризуется отложением кальция в роговице, развитием катаракты [3].

Таким образом, клиническая картина ПГПТ включает язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, нефрокальциноз и нефролитиаз, поражение клапанного аппарата сердца, формирование остеопении и остеопороза.

Диагностика ПГПТ Лабораторная диагностика

Диагностика ПГПТ основывается исключительно на лабораторных данных. При подозрении на гиперпаратиреоз у пациентов обязательно исследуют уровень кальция крови, при этом гиперкальциемия должна быть зафиксирована минимум двукратно, прежде чем больному будет назначено расширенное обследование. Повышенный уровень общего кальция может быть, например, при гемоконцентрации, гиперальбуминемии, при этом уровень ионизированного кальция остается в норме. Для подтверждения истинной гиперкальциемии рекомендуется прямое определение ионизированного кальция или расчет альбумин-скорректированного кальция. После того как зафиксировано стойкое повышение уровня кальция, необходимо исследование ПТГ. Уровень ПТГ выше верхней границы референсного интервала при наличии стойкой гиперкальциемии говорит в пользу диагноза ПГПТ. Для подтверждения ПГПТ и с целью дифференциальной диагностики с семейной гипокальциурической гиперкальциемией рекомендуется определение кальция и креатинина в суточной моче, при отсутствии хронической почечной недостаточности СКФ более 60 мл/мин [1]. Соотношение кальция/креатинина в суточной моче менее 0,01 подтверждает диагноз семейной гипокальциурической гиперкальциемии [5].

Инструментальная диагностика

Визуализацию околощитовидных желез проводят с помощью УЗИ, КТ, МРТ и радионуклидных методов.

УЗИ околощитовидных желез информативно в 50–99% случаев в зависимости от квалификации специалиста и размера железы. Проведение КТ органов шеи и средостения с внутривенным контрастным усилением обладает высокой информативностью и имеет особое значение при подозрении на атипичное расположение паратиромы (чаще загрудинное). МРТ околощитовидных желез высокоинформативна, однако возникают затруднения в интерпретации результатов при интратиреоидном расположении парааденом. Сцинтиграфия с таллием-технецием, селен-метионином или технетрилом характеризуется наименьшей лучевой нагрузкой и большей чувствительностью. Кроме методов визуализации паращитовидных желез, необходимо также проведение дообследования пациентов на предмет наличия осложнений ПГПТ. Рекомендовано проведение остеоденситометрии, УЗИ брюшной полости и почек, эзофагогастроскопии [6].

Лечение

Паратиреоидэктомия является наиболее радикальным и эффективным методом в лечении ПГПТ. Абсолютными показаниями к хирургическому лечению ПГПТ являются: концентрация общего кальция в сыворотке крови на 0,25 ммоль/л (1 мг%) превышающая норму, установленную в данной лаборатории; снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²; висцеральные проявления ПГПТ; суточная экскреция кальция более

400 мг (10 ммоль) в сутки; снижение минеральной плотности в лучевой, бедренных костях или в позвонках менее $-2,5$ SD по Т-критерию; низкотравматичные переломы в анамнезе и/или рентгенологически выявленные переломы тел позвонков (также по данным МСКТ или МРТ); возраст менее 50 лет. Для оценки радикальности проведения хирургического лечения рекомендуется интраоперационное определение ПТТ сыворотки крови до и через 10–15 мин после удаления образования. В раннем послеоперационном периоде на 2–4-е сут после паратиреоидэктомии рекомендуется мониторинг уровня общего и/или ионизированного кальция. При развитии гипокальциемии показано назначение активных форм/аналогов витамина D и препаратов кальция.

Консервативное ведение пациентов с манифестной формой ППТ возможно в следующих случаях: при отсутствии визуализации околощитовидных желез и отказе пациента от поисковой операции; при рецидиве или нерадикально проведенном оперативном лечении и отказе пациента от повторной операции; при наличии противопоказаний к хирургическому лечению (тяжелые сопутствующие заболевания); при отказе пациента от хирургического лечения.

На сегодняшний день нет лекарственных препаратов, обладающих эффектом, схожим с эффектом оперативного лечения, однако при невозможности проведения хирургического вмешательства рекомендованы к применению кальцимитетики и/или антирезорбтивная терапия (с целью коррекции осложнений со стороны костной системы).

Механизм действия кальцимитетиков. Аллостерический модулятор кальций-чувствительных рецепторов повышает их чувствительность к внеклеточному кальцию. Цинакальцет оказывает кальцимитетическое действие со снижением концентрации ПТТ и, как следствие, уменьшением содержания кальция в сыворотке крови. Стартовая доза препарата составляет 30 мг/сут с последующим титрованием каждые 2–4 нед. до достижения целевого уровня кальция. Максимальная доза препарата — 90 мг × 4 р./сут. Препарат принимают перорально во время приема пищи или сразу после него. Доза препарата титруется под контролем уровня общего и ионизированного кальция, экскреции кальция и фосфора с мочой.

В качестве антирезорбтивной терапии могут быть применены бисфосфонаты и деносумаб.

Механизм действия бисфосфонатов. Бисфосфонаты действуют как специфические ингибиторы опосредованной остеокластами костной резорбции — понижают активность остеокластов, тормозят резорбцию костной ткани. Восстанавливают положительный баланс между резорбцией и восстановлением кости. Увеличивают минеральную плотность костей, способствуют формированию костной ткани с нормальной гистологической структурой. Ограничения: СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м².

Механизм действия деносумаба. Деносумаб представляет собой человеческое антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора κB (RANKL), и препятствует активации единственного рецептора RANKL — активатора ядерного фактора κB (RANK), расположенного на поверхности остеокластов и их предшественников. Таким образом, предотвращение взаимодействия RANKL/RANK ингибирует образование, активацию и продолжительность существования остеокластов. В результате деносумаб уменьшает костную резорбцию и увеличивает массу и прочность кортикального и трабекулярного слоев кости.

Всем пациентам рекомендуется диета с ограничением употребления кальция до 800–1000 мг/сут и увеличением потребления жидкости до 1,5–2,0 л [1, 2]. Тактика активного наблюдения должна обязательно включать контроль таких показателей, как ПТТ, общий и ионизированный кальций, креатинин, суточная экскреция кальция с мочой (1 раз в 6 мес.). Каждые 12 мес. обязательно проводят УЗИ почек, рентгеноденситометрию [1].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка К., 70 лет. При плановой госпитализации в отделение неврологии по поводу хронической ишемии головного мозга в биохимическом анализе крови выявлено повышение общего кальция до 3,09 ммоль/л. Из анамнеза: длительная язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, в 2017 г. холецистэктомия по поводу желчнокаменной болезни, подагра.

Жалобы на общую слабость, боль в костях.

Объективно. Состояние удовлетворительное. Рост 148 см, вес 90 кг. ИМТ 41,1 кг/м². Кожные покровы обычной окраски, теплые. Дыхание ровное, ритмичное, ЧДД 17 в минуту. Аускультативно везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, приглушенные. ЧСС 75 в минуту. АД 135/80 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Снижение роста в течение жизни на 2 см.

Лабораторное исследование

Биохимический анализ крови: общий кальций составил 3,13 ммоль/л, ионизированный кальций 1,68 ммоль/л (N 1,12–1,32) ммоль/л, фосфор неорганический 0,77 (N 0,81–1,45) ммоль/л. Выявлено повышение ПТТ до 392,0 (N 16,0–87,0) пг/мл. При повторном исследовании ПТТ его уровень составил 313,0 пг/мл. ТТГ 1,91 мкМЕ/мл, свободный Т4 15,6 (N 9,0–22,2) пмоль/л. Мочевая кислота 278 (N 154–357) мкмоль/л, креатинин 95 мкмоль/л, мочевины 9,6 ммоль/л, холестерин 5,93 ммоль/л, глюкоза 5,7 ммоль/л.

В общем анализе крови: лейкоциты $4,7 \times 10^9$ /л, гемоглобин 129 г/л, тромбоциты 150×10^9 /л, СОЭ 10 мм/час.

Общий анализ мочи: без патологии.

Инструментальные методы исследования

Электрокардиография: ЧСС 54 в минуту. Ритм синусовый. **Заключение:** замедление проведения по предсердиям. Признаки гипертрофии левого желудочка.

Рентгенография органов грудной клетки: легкие эмфизематозны с явлениями диффузного пневмосклероза. В базальных отделах обоих легких на фоне более значительного фиброза определяются старые плотные, частично кальцинированные очаги. Свежих очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. Корни легких расширены, сниженной структурности. Синусы свободны. Тень сердца умеренно расширена влево за счет левого желудочка. Аорта уплотнена, частично кальцинирована. Значительный патологический грудно-поясничный кифоз. Передняя клиновидная деформация тел Th 12–L1. Остеохондроз межпозвоночных дисков, деформирующий спондилез.

УЗИ щитовидной железы: объем щитовидной железы 13,17 см³. Перешеек размером до 4,6 мм, правильной формы с ровными контурами, однородной эхогенности, при цветовом доплеровском картировании кровотоков не изменен, патологические образования отсутствуют. Правая доля щитовидной железы размером 17,9×16,2×43 мм с ровными контурами, кровотоков не изменен, при цвето-

вом доплеровском картировании кровотока не изменен. Выявляются множественные округлые гипо- и изоэхогенные образования неоднородной структуры размером до 12,4×10 мм со смешанным типом кровотока при цветовом доплеровском картировании. Лимфатические узлы справа визуализируются неизменными. Левая доля размером 18,7×19,6×41 мм с ровными контурами, однородной эхогенности, выявляется единичное округлое гипоэхогенное образование неоднородной эхоструктуры размером 21×15 мм со смешанным типом кровотока при цветовом доплеровском картировании. Лимфатические узлы шеи слева визуализируются неизменными.

УЗИ органов брюшной полости, почек: печень имеет ровные контуры, размер 7×15,8 см, гепатикохоледох и внутрипеченочные протоки не расширены. Желчный пузырь удален. Поджелудочная железа с ровными контурами, размером 24×14×23 мм, повышенной эхогенности, без очаговых изменений. Правая почка типично расположена, кортико-медуллярная дифференцировка прослеживается отчетливо. Чашечно-лоханочная система не расширена, прослеживается отчетливо, конкременты не определяются. Область правого надпочечника не изменена. Левая почка типично расположена, с нормальной кортико-медуллярной дифференцировкой. Чашечно-лоханочная система не расширена, конкременты не определяются. Свободная жидкость в брюшной полости не определяется.

ЭХО-КГ с доплеровским анализом: гипертрофия миокарда левого желудочка, преимущественно базальной части межжелудочковой перегородки с признаками незначительной обструкции выходного тракта левого желудочка. Изменения стенок аорты, аортального, митрального фиброзных колец, вероятно, связаны с кальцификацией и склерозом. Регургитация на уровне митрального клапана II степени, трикуспидального клапана I степени, дилатация левого предсердия. Признаки нарушения локальной и трикуспидальной сократимости левого желудочка и легочной гипертензии не выявляются.

Эзофагогастродуоденоскопия: просвет пищевода не деформирован, слизистая бледно-розовая. Кардиальный жом смыкается полностью. В желудке небольшое количество прозрачной слизи. Стенки желудка эластичные, перистальтика активная. Слизистая желудка в теле по всем стенкам диффузно гиперемирована, пастозная, сосуды не просматриваются. В антральном отделе слизистая очагово гиперемирована, равномерная. Пилорический жом зияет, не деформирован. Полость луковицы двенадцатиперстной кишки деформирована. Слизистая диффузно гиперемирована, пастозная. *Заключение:* картина мультифокального очагового поверхностного гастрита. Острые эрозии антрального отдела желудка. Рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки.

Ректосигмоколоноскопия: колоноскоп проведен в угол слепой кишки. Баугиниева заслонка смыкается, ориентирована в просвет слепой кишки, слизистая над ней гиперемирована. Устье аппендикса не визуализируется. Слизистая слепой, восходящей и поперечной ободочной кишки во всех отделах гиперемирована, отечна. На всем протяжении сигмовидной кишки множество дивертикулов размерами до 1,2 см. В дистальных отделах сигмовидной кишки и на всем протяжении прямой кишки множество острых эрозий под фибрином. *Заключение:* эрозивный проктосигмоидит. Дивертикулез сигмовидной кишки.

Сцинтиграфия с технетрилом щитовидной и паращитовидных желез: при исследовании щитовидной железы с туморотропным препаратом через 40 мин после внутривенного введения радиофармпрепарата отмечается повышенная фиксация препарата в проекции очагового образования левой доли, с четкими контурами, размерами 25–15 мм. При исследовании через 2 ч после введения радиофармпрепарата сохраняется повышенная фиксация препарата в центре очагового образования левой доли, размером 1 см. Патологическое накопление препарата в области паращитовидных желез не выявлено. *Заключение:* сцинтиграфические признаки фолликулярной аденомы левой доли щитовидной железы. Онконастороженность. Данных за аденому паращитовидных желез не получено.

Остеоденситометрия: в области шейки левого бедра T-score = -2,2, в области позвоночника T-score = 2,2.

Тонкоигольная аспирационная биопсия узлов щитовидной железы. Левая доля: коллоид умеренно-диффузно рассеянный, единичные «голые» ядра фолликул, клеточный состав скудный. Эритроциты. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology I. Недиагностический или неудовлетворительный пунктат. Правая доля: коллоид умеренно-диффузно рассеянный, лейкоциты, преимущественно лимфоциты, незначительное количество, «голые» ядра фолликулов с гиперхромными и укрупненными ядрами. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology III. Атипичия неоднородного значения или фолликулярные изменения неопределенного значения. Клеточный состав незначительный. Для дифференциальной диагностики патологического процесса необходимо повторить исследование.

ОБСУЖДЕНИЕ И РЕКОМЕНДАЦИИ

У пациентки (70 лет) имеет место стойкое повышение уровня ПТГ с повышением уровня общего и ионизированного кальция, подтвержденного двукратно. Таким образом, лабораторными и инструментальными исследованиями, клинической картиной подтвержден ПППТ (язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, эрозивный проктосигмоидит, желчнокаменная болезнь в анамнезе, кальцификация аортального и митрального фиброзных колец, остеопения). Однако по данным УЗИ и сцинтиграфии щитовидной железы паращитовидных желез паратиромы не выявлена. При проведении тонкоигольной аспирационной биопсии узлов щитовидной железы: материал мало информативен. Таким образом, для верификации паратиромы в толще ткани щитовидной железы рекомендована повторная пункционная биопсия через 3 мес. с забором пункционного материала для исследования на смыв на ПТГ. После определения локализации аденомы паращитовидной железы: обсуждение вопроса об оперативном лечении. Учитывая возраст пациентки, яркую клиническую картину висцерального поражения вследствие стойкой гиперкальциемии, вариант семейной гипокальциурической гиперкальциемии маловероятен, однако рекомендовано исследование соотношения кальция/креатинина в суточной моче.

В настоящее время пациентке рекомендуется консервативная терапия, включающая ограничение в питании кальцийсодержащих продуктов, адекватный питьевой режим до 1,5–2 л жидкости в сутки. Медикаментозная терапия включает: цинакальцет 30 мг утром с увеличением дозы под контролем уровня общего и ионизированного кальция, альбумина, креатинина, ПТГ через 2 нед.

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

Применение в ревматологической практике Международной классификации функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья

К.м.н. Р.Р. Ахунова, к.м.н. Г.Р. Ахунова

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань

РЕЗЮМЕ

Ревматологические заболевания характеризуются постоянно нарастающей распространенностью, неуклонным прогрессирующим, ранней инвалидизацией и снижением качества жизни.

Теоретической основой для определения современной стратегии комплексной терапии и дальнейшей медицинской реабилитации пациентов ревматологического профиля является Международная классификация функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья (МКФ), которая классифицирует состояние здоровья пациента с биологических, личностных, социальных позиций. Применение данной классификации позволяет сформулировать реабилитационный диагноз с участием мультидисциплинарной бригады с целью описания всех составляющих здоровья и связанных с ним реальных проблем, ограничивающих функционирование.

МКФ настоятельно рекомендуется к международному применению в клинической практике, т.к. позволяет обеспечить мультидисциплинарный, пациент-центрированный и персонализированный подход и дать полноценную картину функционирования организма с учетом клинической ситуации, факторов внешней среды, персональных факторов. Однако доступных зарубежных и российских литературных работ, посвященных применению МКФ у ревматологических пациентов, явно недостаточно. Вместе с тем использование базового набора МКФ для ревматологических пациентов позволит разработать комплексную программу терапии и реабилитации, распределить задачи по специалистам и оценить результаты работы с пациентами.

Ключевые слова: ревматологические болезни, медицинская реабилитация, Международная классификация функционирования, ограниченной жизнедеятельности и здоровья, МКФ.

Для цитирования: Ахунова Р.Р., Ахунова Г.Р. Применение в ревматологической практике Международной классификации функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья. РМЖ. 2019;12:33–35.

ABSTRACT

International Classification of Functioning, Disability and Health application in rheumatology practice

R.R. Akhunova, G.R. Akhunova

Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan

Rheumatological diseases are characterized by their constantly increasing prevalence, steady progression, early disability and a decrease in the life quality. The theoretical basis for determining the modern tactics of complex therapy and further medical rehabilitation of patients with the rheumatological profile is the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF), which classifies the patient's health from biological, personal, social points of view. This classification application makes it possible to formulate a rehabilitation diagnosis with the multidisciplinary team participation to describe all the components of health and related real problems that limit the functioning. ICF is strongly recommended for international use in clinical practice, as it allows providing a multidisciplinary, patient-centered and individual approach to the patient and giving a full picture of the body functioning taking into account the clinical situation, environmental and personal factors. However, according to available foreign and Russian literature data, there are not enough works devoted to the ICF application in rheumatological patients. At the same time, the use of an ICF basic set of for rheumatological patients will allow developing a comprehensive program of therapy and rehabilitation, distribute tasks to medical specialists and evaluate the results of work with the patient.

Keywords: rheumatological diseases, medical rehabilitation, International Classification of Functioning, Disability and Health, ICF.

For citation: Akhunova R.R., Akhunova G.R. International Classification of Functioning, Disability and Health application in rheumatology practice. RMJ. 2019;12:33–35.

ВВЕДЕНИЕ

Ревматологические заболевания, такие как анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, реактивные артриты, ревматоидный артрит, остеоартрит и др., характеризуются нарастающей распространенностью, неуклонным прогрессирующим, ранней инвалидизацией и снижением качества жизни [1–5]. Терапия и дальнейшая реабилитация пациентов данной группы должна быть комплексной и про-

водиться с применением фармакологических и нефармакологических методов [6], что требует мультидисциплинарного подхода [7].

Современная реабилитация подразумевает работу мультидисциплинарной команды с каждым пациентом. Инструментом управления реабилитационной командой, позволяющим обеспечить мультидисциплинарный, пациент-центрированный и персонализирован-

ный подход, является Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) [7–10].

Особенности МКФ

МКФ — классификация составляющих здоровья, определяющая, из чего здоровье состоит и, в отличие от Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) и Международной классификации нарушений (версия 1980 г.), не рассматривает последствия болезней [8]. МКФ классифицирует состояние здоровья пациента с биологических, личностных, социальных позиций. Применение данной классификации позволяет сформулировать реабилитационный диагноз с участием мультидисциплинарной бригады с целью описания всех составляющих здоровья и связанных с ним реальных проблем, ограничивающих функционирование [7, 8, 11, 12]. Реабилитационный диагноз — список проблем пациента, которые определяют его функционирование в настоящий момент. Проблемы пациента становятся задачами для работы специалистов мультидисциплинарной бригады [7–10, 12].

МКФ настоятельно рекомендуется к международному применению в клинической работе (резолюция ВОЗ 54.21) [8, 13–16] как «общий язык» на разных уровнях помощи и вмешательств (профилактики, лечения, реабилитации, общественного здоровья) [7, 10, 17].

За время, прошедшее с момента принятия МКФ, в разных странах мира накоплен и продолжает накапливаться опыт ее применения в разных областях медицины. Базовые наборы МКФ и формирование категориального профиля обеспечивают полное, комплексное, всестороннее описание состояния функционирования пациента, позволяют произвести оценку реабилитационного потенциала, вводят рамки и стандарт обследования. Такое описание дает полноценную картину функционирования организма с учетом клинической ситуации, факторов внешней среды, персональных факторов [7, 10]. Однако не для всех нозологических форм заболеваний разработаны базовые наборы МКФ [16], при отсутствии нужного базового набора можно использовать набор МКФ для реабилитации (Rehabilitation Set) или собрать произвольный набор категорий МКФ [18].

Определение целей реабилитации и распределение ответственности между разными специалистами реабилитационной бригады позволяют им независимо друг от друга выполнять свою работу, вносить вклад в формирование нового функционального статуса пациента, координируя свои действия с другими специалистами, и документировать процесс реабилитации [17, 10].

Использование МКФ в ревматологической практике

В последнее десятилетие за рубежом идут работы по исследованию программ реабилитации пациентов ревматологического профиля, основанных на базовых наборах МКФ, что позволяет разрабатывать и внедрять комплексные эффективные программы реабилитации ревматологических больных в клиническую практику [16, 19, 20].

Проводятся исследования по разработке, применению, проверке валидности комплексных базовых наборов МКФ для реабилитации пациентов с остеоартритом кистей, коленных и тазобедренных суставов [21–25].

У пациентов с ревматоидным артритом МКФ широко применяется для описания функционального и социального статуса, в т. ч. пола, возраста, образования, частоты занятий лечебной физкультурой, активности заболевания, количества болезненных и припухших суставов, общего состояния здоровья, сопутствующих заболеваний [26–29] и оценки эффективности физиотерапевтического лечения [30].

Uhlig T. et al. изучили чувствительность в ревматологической практике комплексного базового набора МКФ для ревматоидного артрита, представляющего собой выборку из 96 категорий, соответствующих определенным аспектам в функционировании пациентов с ревматоидным артритом. Обследовали пациентов до назначения базисной терапии и через 6 мес. от начала лечения. Оценивали модифицированную анкету для оценки состояния здоровья (Modified Health assessment questionnaire, МНАQ), краткий опросник SF-36 и активность заболевания. Чувствительность измерялась как изменение в квалификаторах категорий МКФ, а также сравнивалась с изменением результатов, сообщаемых пациентами. После 6 мес. лечения базисными противовоспалительными препаратами улучшение, по крайней мере по одному признаку, наблюдалось у 20% пациентов (в среднем по всем категориям МКФ), у 71% не наблюдалось изменений, а у 9% симптомы ухудшились. Результаты были похожи в разных аспектах функционирования. В основном умеренная эффективность лечения, оцененная через 6 мес. терапии, наблюдалась по показателям базового набора МКФ для ревматоидного артрита у пациентов с уменьшением активности заболевания и улучшением общего состояния здоровья. Использование базового набора МКФ для ревматоидного артрита продемонстрировало умеренную чувствительность в ее применении для оценки эффективности лечения пациентов базисными противовоспалительными препаратами в реальной клинической практике [31].

Результаты исследования I. Kirchberger et al. подтверждают обоснованность использования комплексного базового набора МКФ для ревматоидного артрита с точки зрения физиотерапевтов и отмечают ее высокую валидность [30].

В настоящее время разрабатываются подходы к применению базовых наборов МКФ в реабилитации пациентов со спондилоартритами, в частности с псориатическим артритом [32, 33] и анкилозирующим спондилитом [34–39]. Авторы считают, что реализация основных положений МКФ позволит получить интегральную оценку состояния пациентов в процессе реабилитации и может быть использована для анализа эффективности оказания реабилитационной помощи [32–39]. В реабилитации пациентов с остеопорозом также разрабатываются и применяются базовые наборы МКФ [40–43].

C. Ziebart et al. показали преимущество использования реабилитационного диагноза, основанного на применении МКФ для описания последствий состояния здоровья пациентов с остеопорозом с точки зрения функции и структуры организма, видов деятельности и участия факторов окружающей среды и личности [43]. В. Koehler et al. оценили валидность базового набора МКФ для остеопороза с точки зрения физиотерапевтов. Врачи этой специальности, имеющие опыт лечения пациентов с остеопорозом, поддержали использование МКФ в реабилитации пациентов и отметили ее высокую валидность [40]. A.L. Lorbergs et al.

отметили преимущество применения базовых наборов МКФ у женщин в постменопаузе с ревматоидным артритом и остеопорозом с нетравматическим переломом позвонка в анамнезе [41].

Использование МКФ в реабилитационной практике в Российской Федерации было рекомендовано I Российским конгрессом «Реабилитационная помощь населению России» (Москва, октябрь 2003 г.) [44]. Однако в доступной нам отечественной литературе встречаются единичные работы по применению МКФ в российской ревматологической практике. Так, Ж.В. Болтенко разработала методологию применения классификации МКФ для оценки исходного состояния, эффективности реабилитационных мероприятий и медико-социальной экспертизы у инвалидов вследствие остеоартроза, объективизировав характер и степень нарушений функций и структур костно-мышечной системы организма, обусловленных остеоартрозом, с использованием количественной оценки [45]. А.Н. Каркавина использовала методы оценки функции коленного сустава, структуры и активности организма у пожилых пациентов с остеоартрозом для представления в категориях МКФ, последующего выявления их реабилитационного профиля и эффективности медицинской реабилитации у данной категории пациентов. Анализ реабилитационного профиля показал положительную динамику всех трех компонентов оценки состояния пациентов (функция, структура, активность) на фоне применения с лечебной целью сочетанного воздействия электромагнитного излучения миллиметрового диапазона крайне высокой частоты и инфракрасного излучения. Полученные данные использования МКФ подтвердили возможность ее применения в качестве критерия научной оценки эффективности реабилитации пациентов с остеоартрозом [44].

В.Н. Сокрут и соавт. провели исследование с целью разработки принципов постановки реабилитационного диагноза на основе базового набора МКФ для группы пациентов с остеоартрозом, ревматоидным артритом и подагрическим артритом, удовлетворяющих как врачей-реабилитологов, так и врачей-ревматологов. Они предложили принцип постановки реабилитационного диагноза для этих заболеваний, основанного на «вегетативном паспорте» пациентов, степени нарушений функций опорно-двигательного аппарата, параметрах измененного гомеостаза и формах соматогении [46].

Г.Н. Пономаренко и соавт. оценивали эффективность реабилитации пациентов с остеоартрозом и ревматоидным артритом. Для формирования реабилитационной программы, реализуемой в стационарных и санаторно-курортных условиях, был использован базовый набор МКФ для остеоартроза и ревматоидного артрита, рекомендованный ВОЗ. Анализ реабилитационных программ пациентов показал, как с помощью МКФ можно объективизировать и комплексно, во взаимосвязи с окружающей средой и учетом персональных факторов оценить степень функционирования больного с остеоартрозом или ревматоидным артритом и группы больных в целом. Возможно оценить степень выраженности нарушений и определить направления дальнейших реабилитационных мероприятий. Применение базового набора МКФ для пациентов с остеоартрозом и ревматоидным артритом позволило предложить персонализированную комплексную программу реабилитации и интегрально оценить результаты работы с пациентом. Авторы дан-

ной работы пришли к заключению, что комплекс реабилитации пациентов с остеоартрозом и ревматоидным артритом, разработанный на основе базового набора МКФ, дает более выраженный реабилитационный эффект, что позволяет рассматривать данную практическую реабилитационную технологию как целесообразную для широкого клинического внедрения [14, 47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ревматологические заболевания характеризуются постоянно нарастающей распространенностью, неуклонным прогрессированием, ранней инвалидизацией и снижением качества жизни. Современная стратегия комплексной терапии и дальнейшей медицинской реабилитации пациентов ревматологического профиля должна иметь теоретическую основу, роль которой выполняет МКФ. Данная классификация позволяет обеспечить мультидисциплинарный, пациент-центрированный и персонализированный подход и дать полноценную картину функционирования организма с учетом клинической ситуации, факторов внешней среды, персональных факторов. Использование базового набора МКФ для ревматологических пациентов позволит разработать комплексную программу терапии и реабилитации, распределить задачи по специалистам и оценить результаты работы с пациентом.

Литература

1. Вялков А.И., Гусев Е.И., Зборовский А.Б., Насонова В.А. Основные задачи Международной декады (The Bone and Joint Decade 2000–2010) в совершенствовании борьбы с наиболее распространенными заболеваниями опорно-двигательного аппарата в России. Научно-практическая ревматология. 2001;2:4–8. [Vyalkov A.I., Gusev E.I., Zborovsky A.B., Nasonova V.A. The main tasks of the International Decade (The Bone and Joint Decade 2000–2010) in improving the fight against the most common diseases of the musculoskeletal system in Russia. Scientific and practical rheumatology. 2001;2:4–8 (in Russ.).]
2. Эрδες Ш.Ф., Фоломеева О.М. Ревматические заболевания и инвалидность взрослого населения Российской Федерации. Научно-практическая ревматология. 2007;4:4–10. [Erdes Sh.F., Folomeeva O.M. Rheumatic diseases and disability of the adult population of the Russian Federation. Scientific and practical rheumatology. 2007;4:4–10 (in Russ.).]
3. Балабанова Р.М., Эрδες Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):120–124. [Balabanova R.M., Erdes S.F. The prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012–2013. Scientific and practical rheumatology. 2015;53(2):120–124 (in Russ.).]
4. Балабанова Р.М., Эрδες Ш.Ф. Ревматические заболевания у взрослого населения в федеральных округах России. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):5–7. [Balabanova R.M., Erdes S.F. Adult rheumatic diseases in the federal districts of Russia. Scientific and practical rheumatology. 2014;52(1):5–7 (in Russ.).]
5. Здоровоохранение в России. 2015: Стат. сб. / Росстат. М.; 2015. [Health care in Russia. 2015: Stat. / Rosstat. M.; 2015 (in Russ.).]
6. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. [Russian clinical guidelines. Rheumatology. Ed. E.L. Nasonov. M.: GEOTAR-Media; 2016 (in Russ.).]
7. Шмонин А.А., Мальцева М.Н., Мельникова Е.В., Иванова Г.Е. Базовые принципы медицинской реабилитации, реабилитационный диагноз в категориях МКФ и реабилитационный план. Вестник восстановительной медицины. 2017;2:16–22. [Shmonin A.A., Maltseva M.N., Melnikova E.V., Ivanova G.E. Basic principles of medical rehabilitation, rehabilitation diagnosis in the ICF categories and rehabilitation plan. Bulletin of regenerative medicine. 2017;2:16–22 (in Russ.).]
8. Международная классификация функционирования, ограниченности жизнедеятельности и здоровья. Женева: ВОЗ; 2001. (Электронный источник) URL: <https://convention.enbek.gov.kz/sites/default/files/MKF.pdf> (дата доступа: 10.10.2019). [International classification of functioning, disability and health. Geneva: WHO; 2001. (Electronic resource). URL: <https://convention.enbek.gov.kz/sites/default/files/MKF.pdf> (access date: 10.10.2019) (in Russ.).]
9. Аухадеев Э.И., Бодрова Р.А. Новый методологический подход к реабилитации пациентов на основе Международной классификации функционирования. Вестник восстановительной медицины. 2014;1:6–10. [Aukhadeev E.I., Bodrova R.A. A new methodological approach to patient rehabilitation based on the International Classification of Functioning. Bulletin of regenerative medicine. 2014;1:6–10 (in Russ.).]

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

Ингибитор ФНО- α ,
который стабильно
работает

Около 70% пациентов сохранили
приверженность лечению Симпони
через 5 лет¹⁻³

Реклама

СИМПОНИ® (голимуаб).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: гиперчувствительность к активному веществу или к любому вспомогательному веществу; препарат Симпони® содержит сорбитол, пациентам с редким наследственным заболеванием непереносимости фруктозы противопоказан прием Симпони®; активный туберкулез или иные тяжелые инфекционные процессы, такие как сепсис и оппортунистические инфекции; умеренная или тяжелая сердечная недостаточность (III/IV класс по NYHA); беременность, период кормления грудью; детский возраст до 18 лет (препарат противопоказан для терапии пациентов с псОИА с массой тела менее 40 кг. У пациентов с псОИА в возрасте младше 2-х лет действие препарата не изучалось).

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ. Очень частые нежелательные реакции (>10%): инфекция верхних дыхательных путей (назофарингит, фарингит, ларингит, ринит). Частые нежелательные реакции (>1% – <10%): бактериальные инфекции, инфекции нижних дыхательных путей, вирусные инфекции, бронхит, синусит, поверхностные грибковые инфекции, абсцесс, лейкопения (включая нейтропению), анемия, аллергические реакции, положительная реакция на аутоантитела, депрессия, бессонница, головокружение, головная боль, парестезия, артериальная гипертензия, бронхиальная астма и сопутствующие симптомы, диспепсия, боль в области ЖКТ, тошнота, воспалительные заболевания ЖКТ (гастрит, колит), стоматит, повышение уровня АЛТ и АСТ, алопеция, дерматит, зуд, сыпь, гипертермия, астения, реакции в месте введения, дискомфорт в области груди, переломы костей.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ. Не следует назначать пациентам с клинически выраженной активной инфекцией. До начала терапии Симпони® пациента следует внимательно обследовать на предмет выявления как активного, так и латентного туберкулезного процесса. Все пациенты перед началом терапии должны быть обследованы для исключения вирусного гепатита В. С осторожностью назначать пациентам, имеющим в анамнезе злокачественные опухоли, или при продолжении терапии в случае развития злокачественной опухоли, пациентам с легкой сердечной недостаточностью. У пациентов с демиелинизирующими заболеваниями тщательно взвешивать пользу и риск лечения ингибиторами ФНО. При выполнении операций необходим тщательный мониторинг инфекций и их своевременная терапия. Существует вероятность воздействия на иммунитет против инфекций и опухолей. Относительный дефицит ФНО- α может приводить к развитию аутоиммунных процессов. Не рекомендуется совместное применение с препаратами абатацепт, анакинра и другими биологическими препаратами. Соблюдать осторожность при переводе с одного биологического препарата на другой. В ходе постмаркетингового исследования имеются сообщения о панцитопении, лейкопении, агранулоцитозе и тромбоцитопении. В постмаркетинговом исследовании описаны серьезные системные реакции гиперчувствительности, включая анафилактические.

1. Deodhar A, et al. Ann Rheum Dis. 2015; 74: 757–761. 2. Kavanaugh A, et al. Ann Rheum Dis 2014;73:1689–1694. 3. Keystone E.C. et al. The Journal of Rheumatology 2016;43:298-306.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

ООО «МСД Фармасьютикалс»

119021, Россия, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1, БЦ «Демидов».

Тел.: +7 (495) 916 71 00, факс: +7 (495) 916 70 94.

www.msd.ru

RU-GOL-00139, 11.2019

Лечение больных анкилозирующим спондилитом — данные реальной клинической практики

Академик РАН В.И. Мазуров, Е.А. Василенко, к.м.н. Е.А. Трофимов, А.М. Дадалова, Р.Р. Самигуллина, д.м.н. И.З. Гайдукова

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить эффективность и безопасность голимумаба в терапии больных активным аксиальным спондилоартритом с рентгенологическими изменениями (р-аксСпА).

Материал и методы: в работе представлены результаты выполнения «Программы мониторинга активности, функционального статуса и коморбидности у пациентов с аксиальными спондилоартритами Северо-Западного федерального округа (ЛАДОГА)». В статистический анализ включены 40 больных р-аксСпА и высокой активностью заболевания, получающих терапию голимумабом в дозе 50 мг 1 р./мес. (28 дней) в течение 24 нед. Для определения активности заболевания использовали индексы BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), для общей оценки пациентом своего здоровья — визуально-аналоговую шкалу (ВАШ), для оценки функционального статуса — индекс BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index).

Результаты исследования: через 6 мес. после начала терапии голимумабом индекс ASDAS-СРБ снизился до $1,63 \pm 0,66$. После 6 мес. непрерывной терапии голимумабом низкая активность заболевания ($ASDAS < 1,3$) достигнута у 12 пациентов (30%). Средняя активность ($ASDAS 1,3-2,1$) сохранялась у 16 пациентов. У всех пациентов в данной группе отмечалось снижение активности заболевания: исходно $ASDAS$ составлял $2,6 \pm 0,63$, а через 6 мес. от начала терапии — $1,78 \pm 0,31$. Высокая активность заболевания ($ASDAS > 2,1$) сохранялась у 10 пациентов (25%). Пациенты, у которых голимумаб применялся вторым или третьим по счету генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП), продемонстрировали меньший эффект ($ASDAS$ в начале терапии — $2,85 \pm 0,87$, через 6 мес. — $1,84 \pm 0,34$). Если голимумаб был первым ГИБП, назначавшимся больному, то $ASDAS$ в начале терапии составлял $3,1 \pm 1,1$, а через 24 нед. — $1,46 \pm 0,2$.

Заключение: в случае неэффективности или непереносимости НПВП — препаратов первого выбора в терапии больных р-аксСпА альтернативой служат ингибиторы ФНО α . Пациентам, у которых отсутствует эффект от применения других ингибиторов ФНО α , можно рекомендовать голимумаб.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит с рентгенологическими изменениями, терапия, НПВП, ингибиторы ФНО α , голимумаб.

Для цитирования: Мазуров В.И., Василенко Е.А., Трофимов Е.А. и др. Лечение больных анкилозирующим спондилитом — данные реальной клинической практики. РМЖ. 2019;12:37–40.

ABSTRACT

Treatment of patients with ankylosing spondylitis — real clinical practice

V.I. Mazurova, E.A. Vasilenko, E.A. Trofimov, A.M. Dadalova, R.R. Samigullina, I.Z. Gaydukova

North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg

Aim: to determine the efficacy and safety of therapy with golimumab in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (r-AxSpA).

Patients and Methods: the article presents the results of the Monitoring program on activity, functional state and comorbidity in patients with AxSpA of the North-Western Federal district (LADOGA). The statistical assay included 40 patients with r-AxSpA of high activity and receiving therapy with golimumab at a dosage of 50 mg once a month for 24 weeks. BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) and ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) indices were used to determine the disease activity, the overall assessment of the patient's health on a visual-analogue scale (VAS); the BASFI index (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) was used to assess the functional state.

Results: the ASDAS index decreased to 1.63 ± 0.66 units 6 months after the beginning of therapy with golimumab. Low disease activity ($ASDAS < 1.3$) was achieved in 12 patients (30%). Average activity ($ASDAS 1.3-2.1$) preserved in 16 patients. There was a decrease in the disease activity in this group: initially, $ASDAS$ was 2.6 ± 0.63 , and after 6 months from the beginning of therapy — 1.78 ± 0.31 . High disease activity ($ASDAS > 2.1$) persisted in 10 patients (25%). There was a less effective result in patients in whom golimumab is the second or third GEBD ($ASDAS$ at the beginning of therapy — 2.85 ± 0.87 , after 6 months — 1.84 ± 0.34). If golimumab was the first GEBD, then $ASDAS$ at the beginning of therapy was 3.1 ± 1.1 , and after 24 weeks — 1.46 ± 0.2 .

Conclusion: in case of NSAIDs ineffectiveness or intolerance, which are the first-line agents in therapy for patients with AxSpA, the alternative way is the TNF α inhibitors. Patients who have not experienced the effect of other TNF α inhibitors can be recommended therapy with golimumab.

Keywords: radiographic axial spondyloarthritis, therapy, NSAIDs, TNF α inhibitors, golimumab.

For citation: Mazurova V.I., Vasilenko E.A., Trofimov E.A. et al. Treatment of patients with ankylosing spondylitis — real clinical practice. RMJ. 2019;12:37–40.

ВВЕДЕНИЕ

Аксиальный спондилоартрит с рентгенологическими изменениями (р-аксСпА, син.: анкилозирующий спондилит) — это хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных сочленений и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов (M45.0 по МКБ X пересмотра) [1]. Распространенность р-аксСпА в разных странах составляет 9–30 случаев на 10 000 населения [2]. Этиология заболевания до сих пор остается неизвестной. В происхождении р-аксСпА большое значение придается генетическим факторам, в частности антигену гистосовместимости HLA-B27, который встречается у 90–95% больных, примерно у 20–30% их родственников и лишь у 7–8% лиц в общей популяции. Обсуждается роль инфекционных факторов в развитии этого заболевания [3].

Основная цель лечения больных р-аксСпА — максимальное улучшение качества жизни посредством купирования и уменьшения боли, скованности и утомляемости, улучшения или стабилизации функциональных возможностей, предотвращения или замедления структурных повреждений [1]. Желательно достижение клинико-лабораторной и магнитно-резонансной ремиссии без воспалительного структурного прогрессирования.

К лекарственным средствам, которые рекомендованы для достижения низкой активности или ремиссии р-аксСпА, относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), анальгетики, глюкокортикоиды (локально), ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α) и интерлейкина 17А.

Следует отметить, что достижение цели лечения р-аксСпА значительно затруднено ввиду выраженного полиморфизма клинической картины заболевания (включает спондилит, сакроилиит, артрит, энтезит, внескелетные проявления, из которых наиболее часто встречается увеит), а также ввиду частых мультиморбидных состояний [2].

Препараты, рекомендованные для лечения р-аксСпА, показали высокую клиническую и лабораторную безопасность в ходе контролируемых клинических исследований. Однако эффективность и безопасность препаратов в реальной клинической практике может отличаться от таковой в клинических исследованиях, т. к. в реальной практике по сравнению с клиническими исследованиями значительно чаще встречается мультиморбидность.

Цель настоящего исследования — определить эффективность и безопасность терапии голимумабом в реальной клинической практике у больных активным р-аксСпА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. В работе представлены результаты выполнения «Программы мониторинга активности, функционального статуса и коморбидности у пациентов с аксиальными спондилоартритами Северо-Западного федерального округа (ЛАДОГА)», регистрация в ЕГИСУ АААА-А17-117100370030-9 от 03.10.2017. В статистический анализ включены 40 пациентов с р-аксСпА (соответственно критериям ASAS от 2009 г.), имеющих достоверный сакроилиит, получающих терапию голимумабом в дозе 50 мг 1 р./мес. (т. е. 28 дней) подкожно в течение

24 нед. Программа не предусматривает коррекцию схемы лечения, терапию назначает лечащий врач.

Этические аспекты. Все пациенты подписали форму информированного согласия на участие в Программе. Все данные пациентов обрабатывались в обезличенном виде. Программа одобрена комитетом по этике ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Анализ активности болезни и коморбидности. Для определения активности заболевания использовали индексы BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) [4, 5], для общей оценки пациентом своего здоровья — визуально-аналоговую шкалу (ВАШ), для оценки функционального статуса — индекс BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index). С-реактивный белок (СРБ) определяли высокочувствительным методом.

Коморбидность больных оценивали с помощью кумулятивного индекса (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics) по Miller [6].

Статистический анализ проведен с использованием программ Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corp., США) и STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc, США). Характер распределения данных оценивали графическим методом и с использованием критерия Шапиро — Уилка. При распределении признаков, отличным от нормального, результаты представлены в виде Me [Q1; Q3], где Me — медиана, Q1 и Q3 — первый и третий квартили. При распределении данных, отличным от нормального, применяли непараметрические методы: критерий Манна — Уитни, критерий Вальда — Вольфовица, критерий χ^2 , критерий Вилкоксона, критерий знаков.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая характеристика пациентов на момент включения в регистр (до получения пациентом первой дозы голимумаба) представлена в таблице 1.

У всех пациентов до терапии голимумабом отмечалась высокая активность заболевания (см. табл. 1). Через 6 мес. после начала терапии голимумабом индекс ASDAS-СРБ снизился до $1,63 \pm 0,66$ у. е. После 6 мес. непрерывной терапии голимумабом низкая активность заболевания ($ASDAS < 1,3$) была достигнута у 12 пациентов (30%), из которых «биоинавными» являлись 10 человек (83,3% от числа достигших ремиссии и 25% от общего количества пациентов).

Средняя активность ($ASDAS 1,3-2,1$) сохранялась у 16 пациентов. У всех пациентов в данной группе отмечалось снижение активности заболевания: исходно $ASDAS$ составлял $2,6 \pm 0,63$, а через 6 мес. от начала терапии — $1,78 \pm 0,31$.

Высокая активность заболевания ($ASDAS > 2,1$) сохранялась у 10 пациентов (25%). У всех пациентов данной группы голимумаб являлся как минимум вторым по счету ингибитором ФНО α .

Данные таблицы 2 отражают динамику показателей воспалительной активности р-аксСпА на фоне лечения голимумабом. Достоверное снижение показателей отмечалось уже к 6-му мес. наблюдения, и в дальнейшем снижение продолжалось. Эта динамика показателей высокодостоверна ($p < 0,01$), т. к. последующие значения заметно отличаются от исходных.

Пациенты, у которых голимумаб был вторым или третьим ГИБП, продемонстрировали меньший эффект ($ASDAS$

Таблица 1. Клиническая характеристика 40 пациентов перед получением голимумаба по поводу р-аксСпА

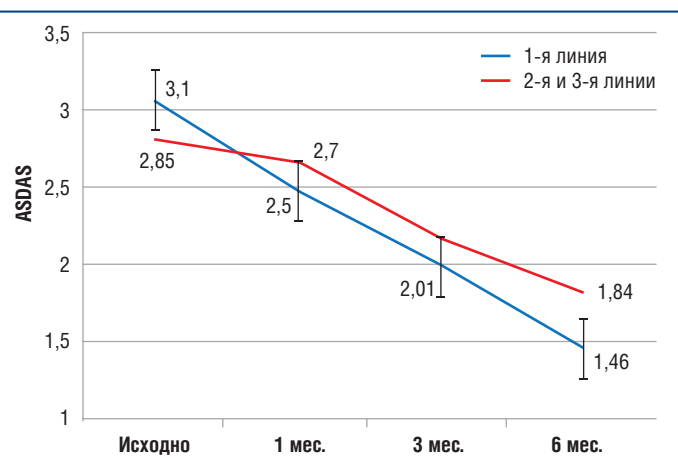
| Показатель | Значение |
|--|--------------------|
| Возраст, лет | 40,5 [32; 52] |
| Мужчины | 27 (67,5%) |
| СРБ, мг/л | 15,9 [4,79; 38,95] |
| Относительное число пациентов с повышенным СРБ, % | 77,5% |
| СОЭ, мм/ч | 26 [10; 42] |
| Относительное число пациентов с СОЭ более 45 мм/ч, % | 75% |
| Суммарная оценка боли (по ВАШ), мм | 72 [60;90] |
| Длительность симптомов р-аксСпА, лет | 8 [6;12,5] |
| Индекс ASDAS-СРБ, у. е. | 2,8±0,94 [1,2;1,4] |
| Внеаксиальные проявления, п (%) | 25 (62,5) |
| Последовательное применение 2 и более НПВП в анамнезе, п (%) | 40 (100) |
| Сульфасалазин 1–3 г/сут, п (%) | 9 (22,5) |
| Метотрексат 15–25 мг/нед., п (%) | 4 (10) |
| Применение голимумаба в качестве первого ГИБП, % | 57 |
| Неэффективность одного ГИБП до назначения голимумаба, % | 32,5 |
| Неэффективность 2 и более ГИБП до назначения голимумаба, % | 10 |

Примечание. СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ВАШ – визуально-аналоговая шкала; ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) – индекс активности р-аксСпА, рассчитанный с применением СРБ; ГИБП – генно-инженерный биологический препарат.

Таблица 2. Динамика основных показателей активности р-аксСпА на фоне лечения голимумабом

| Показатель | Исходно | Через 12 нед. | Через 24 нед. |
|-----------------------------|-------------|---------------|---------------|
| ASDAS | 2,73±0,52 | 1,63±0,81* | 1,04±0,7* |
| СРБ, мг/л | 25,84±28,47 | 7,61±10,95* | 2,29±1,81* |
| СОЭ, мм/ч | 28,03±18,48 | 13,6±14,55 | 13±9,48* |
| ЧБС | 5,06±3,8 | 1,92±2,57* | 1,67±1,48* |
| Оценка боли по ВАШ боли, мм | 69,01±22,42 | 39,68±18,39* | 32,6±13,2* |

Примечание. * $p < 0,01$ для различий с исходным значением; ЧБС – число болезненных суставов.

**Рис. 1.** Динамика активности заболевания по индексу ASDAS-СРБ у больных р-аксСпА, получавших голимумаб

в начале терапии – $2,85 \pm 0,87$, через 6 мес. – $1,84 \pm 0,34$). Если голимумаб был первым применяемым ГИБП, то ASDAS в начале терапии составлял $3,1 \pm 1,1$, а через 24 нед. – $1,46 \pm 0,2$ (рис. 1).

У пациентов, не достигших низкой активности заболевания, вторичный остеоартрит наблюдался в 60% случаев, сахарный диабет – в 10%, гиперурикемия выявлена в 7% случаев, артериальная гипертензия – в 17%. В ходе обследования не отмечено ни одного пациента без сопутствующей патологии. При оценке кумулятивного индекса коморбидности CIRS-G (по Miller) у всех пациентов было обнаружено как минимум два сопутствующих заболевания (табл. 3).

Чаще всего патология была связана с органами зрения (42,5%), в т. ч. со снижением уровня остроты зрения в связи с увеитами, перенесенными до начала терапии ГИБП. У пациентов, достигших ремиссии или низкой активности заболевания, выявлено снижение индекса CIRS-G (по Miller). Купирование анемии, хронического воспаления отмечено у 14 пациентов, нормализация показателей артериального давления – у 9, нормализация функциональных показателей по суставному статусу – у 40, улучшение остроты зрения – у 3, купирование симптомов депрессии – у 1, купирование симптомов гастрита и ГЭРБ – у 6.

Среди коморбидных заболеваний при р-аксСпА выделяют патологию верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в связи с длительным приемом НПВП [7–10]. В нашем исследовании частота патологии ЖКТ составляла 17,5%. При выполнении эзофагогастродуоденоскопии в 40% случаев выявлен хронический поверхностный гастродуоденит, в 13% – эрозии слизистой оболочки желудка, в 5% – рубцовая деформация стенок желудка или двенадцатиперстной кишки. Существенных различий в частоте патологии ЖКТ у больных, принимавших селективные и неселективные НПВП, не выявлено. Желудочно-кишечных кровотечений не зарегистрировано. На фоне терапии голимумабом 32 пациентам (80%) удалось снизить дозировку и кратность приема НПВП.

При оценке индексов риска возникновения значимых сердечно-сосудистых событий выявлено, что среднее значение SCORE у обследованных пациентов старше 40 лет составляло $2,82 \pm 2,81$ [0,28; 3,75]. Максимальные параметры SCORE (22,43%) отмечались у пациента 60 лет с длительным анамнезом гипертонической болезни и стажем курения более 20 лет. На фоне терапии голимумабом

Таблица 3. Распределение пациентов в зависимости от количества пораженных органов и систем с применением индекса коморбидности CIRS-G (по Miller) до назначения терапии и через 24 нед. от начала терапии

| Количество пораженных систем и органов | Количество пациентов до начала терапии, п (%) | Количество пациентов через 24 нед. от начала терапии, п (%) |
|--|---|---|
| 2 | 4 (10) | 6 (15) |
| 3 | 9 (22,5) | 12 (30) |
| 4 | 6 (15) | 8 (20) |
| 5 | 10 (25) | 6 (15) |
| 6 | 4 (10) | 3 (7,5) |
| 7 | 5 (12,5) | 5 (12,5) |
| 8 | 2 (5) | 0 (0) |

достигнут хороший клинико-лабораторный ответ — снижение уровня ASDAS-СРБ до 1,6 (исходно ASDAS составил 8,7).

Согласно современным рекомендациям по лечению р-аксСпА целью терапии является снижение активности заболевания и достижение клинико-лабораторной ремиссии. Терапия первой линии включает в себя НПВП, назначение которых опирается на определенные принципы:

- НПВП являются препаратами первой линии у больных р-аксСпА;
- НПВП вызывают замедление рентгенологического прогрессирования поражения связочного аппарата позвоночника и должны применяться длительно, в некоторых случаях — пожизненно;
- р-аксСпА является, вероятно, единственным ревматическим заболеванием, при котором длительный прием НПВП патогенетически обоснован, высокоэффективен и не имеет альтернативы, кроме дорогостоящего лечения ингибиторами ФНО α ; при этом заболевании к НПВП необходимо относиться как к базисным противовоспалительным препаратам;
- при назначении НПВП необходимо учитывать кардиоваскулярный риск, наличие желудочно-кишечных заболеваний и заболеваний почек.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Главной целью терапии р-аксСпА исходя из концепции treat to target (лечение до достижения поставленной цели) является достижение стойкой ремиссии заболевания, основным критерием которой считается достоверное снижение клинической и лабораторно-инструментальной активности [11, 12]. Последние десятилетия в ревматологии ознаменовались активным внедрением в клиническую практику ГИБП, действие которых направлено на специфические звенья патогенеза ревматических заболеваний. Появление этого вида терапии расширило возможности лечения и в значительной степени способствовало пересмотру тактики ведения больных р-аксСпА [13].

Введение в лечебную практику ГИБП стало революционным, поскольку привело к беспрецедентному улучшению не только клинической симптоматики р-аксСпА, но и сдерживало рентгенологические признаки прогрессирования, способствовало существенному улучшению функций суставов и уменьшению смертности. Голимумаб — последний ингибитор ФНО α , зарегистрированный в мире и в России. Препарат представляет собой человеческие моноклональные антитела класса IgG1k, которые вырабатываются клеточной линией мышины гибридомы, полученной с использованием технологии рекомбинантной ДНК. Голимумаб связывает и нейтрализует как растворимые, так и мембраносвязанные формы ФНО α .

Молекула голимумаба характеризуется высокой стабильностью и аффинностью к ФНО α , что обуславливает продолжительность биологического действия, поэтому инъекции голимумаба в отличие от других подкожных форм ингибиторов ФНО α проводятся реже — раз в месяц.

В ряде рандомизированных клинических исследований, таких как GO-RAISE, GO-AHEAD, GO-EASY, включая продленные фазы, при терапии р-аксСпА были продемонстрированы высокая противовоспалительная активность и высокая стабильность лечебного эффекта голимумаба [14–16].

Уже первые результаты рандомизированных клинических исследований показали, что иммуногенность голимумаба невысока и, по-видимому, не оказывает существенного влияния на результаты терапии. Это косвенно подтверждается доказанной эффективностью голимумаба при переключении с других ингибиторов ФНО α . Кроме того, при терапии голимумабом не зарегистрировано очевидных ассоциаций между образованием антител к препарату и индукцией других иммунологических нарушений, таких как инфузионные реакции и волчаночноподобный синдром.

В многочисленных клинических исследованиях и в реальной клинической практике все ингибиторы ФНО α продемонстрировали высокую эффективность в лечении р-аксСпА, однако их прямые сравнительные исследования не проводились. Поэтому выбор препарата обусловлен предпочтениями больного (подкожные или внутривенные инъекции), риском развития реинфекции, наличием специфических внесуставных признаков (увейта или воспалительных заболеваний кишечника) и сопутствующей патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное наблюдательное исследование свидетельствует о высокой симптоматической эффективности НПВП, которые являются препаратами первого выбора для большинства больных р-аксСпА. В случае их неэффективности или непереносимости альтернативой являются ингибиторы ФНО α , которые доказали свою высокую эффективность и приемлемую безопасность. Однако и их применение не всегда приводит к успешному результату по причине первичной резистентности, а нередко их эффективность снижается в ходе лечения (вторичная резистентность). В таких случаях терапия голимумабом может стать альтернативой для пациентов с р-аксСпА, у которых отсутствует ответ на лечение другими ингибиторами ФНО α . Применение ГИБП, которые способны модифицировать аутоиммунные процессы в организме путем снижения уровня провоспалительных цитокинов (ФНО α , интерлейкина 17 и др.), а также влияния на Т- и В-клеточные звенья иммунного ответа, открывает новые горизонты в лечении больных р-аксСпА. Благодаря рациональной биологической терапии возможно значительно уменьшить прогрессирование р-аксСпА, уровень инвалидизации, а также улучшить качество жизни пациентов.

Литература

1. Эрдес Ш.Ф., Бадюкин В.В., Бочкова А.Г. и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657–660. [Erdes Sh.F., Badokin V.V., Bochkova A.G. et al. On the terminology of spondylitis. Scientific and Practical Rheumatology. 2015;53(6):657–660 (in Russ.).]
2. Wang R., Ward M.M. Epidemiology of axial spondyloarthritis: an update. Curr Opin Rheumatol. 2018;30(2):137–143. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000475.
3. Мазуров В.И. Болезни суставов. Руководство для врачей. СПб.: СпецЛит; 2008. [Mazurov V.I. Diseases of the joints. A guide for doctors. St. Petersburg: SpetsLit; 2008 (in Russ.).]
4. Garrett S., Jenkinson T., Kennedy L.G. et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. J Rheumatol. 1994;21(12):2286–2291.
5. Lukas C., Landewé R., Sieper J. et al. Assessment of Spondylo Arthritis international Society. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2009;68:18–24. DOI: 10.1136/ard.2008.094870.
6. Miller M.D., Paradis C.F., Houck P.R. et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. Psychiatry Res. 1992;41:237–248.

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

Пчелиный яд на службе у человека

Д.м.н. Л.Н. Елисеева¹, к.м.н. З.А. Басте¹, к.м.н. М.И. Бочарникова¹, к.м.н. Н.Ю. Тихомирова¹, Т.М. Будашова²

¹ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар

²ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1», Краснодар

РЕЗЮМЕ

В мировой медицинской практике для терапии различных состояний активно используются природные средства. Одним из методов полифункционального влияния на организм человека является применение природных ядов, в частности пчелиного. В статье представлен обзор литературы по этой теме, описаны известные механизмы действия отдельных компонентов пчелиного яда на различные патологические процессы, а также показания и ограничения в отношении использования апитерапии. Проанализированы данные, подтверждающие антисептические эффекты пчелиного яда, его влияние на процессы передачи нервных импульсов, эффекты, связанные с возможным развитием гемолитических и аллергических проявлений. Особое внимание уделено наиболее безопасным методам использования комбинированного препарата для наружного применения Аписартрон® в лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата, неврологической патологии, в спортивной медицине. Представлены описания его дополнительных компонентов (метилсалицилата и аллилизотиоцианата), обладающих местным согревающим, противовоспалительным и анальгетическим эффектом. Показано, что совместное применение пчелиного яда с противовоспалительными веществами позволяет улучшить местный кровоток в тканях, устранить мышечные спастические явления, уменьшить болевые ощущения в крупных суставах. Описаны ограничения и противопоказания к использованию комбинированного препарата для наружного применения на основе пчелиного яда.

Ключевые слова: пчелиный яд, метилсалицилат, аллилизотиоцианат, комбинированный препарат для наружного применения на основе пчелиного яда.

Для цитирования: Елисеева Л.Н., Басте З.А., Бочарникова М.И. и др. Пчелиный яд на службе у человека. РМЖ. 2019;12:41–43.

ABSTRACT

Bee venom on duty

L.N. Eliseeva¹, Z.A. Baste¹, M.I. Bocharnikova¹, N.Yu. Tikhomirova¹, T.M. Budashova²

¹Kuban State Medical University, Krasnodar

²Research Institute — Regional Clinical Hospital № 1 named after S.V. Ochapovsky, Krasnodar

In world medical practice, much attention is paid to the use of natural agents for the treatment of various conditions. One of the multifunctional influence methods on the human body is the use of natural poisons, in particular, bee venom. The article reviews the literature on this topic, describes the known mechanisms of action in individual bee venom components on various pathological processes, indications and limitations in the apitherapy use. The data confirming the antiseptic effects of bee venom, its effect on the nerve impulses transmission, effects associated with the possible development of hemolytic and allergic manifestations were analyzed. Particular attention is paid to the safest methods of using the topical drug Apisartron® in the treatment of musculoskeletal system diseases, neurological pathology, and in sports medicine. Descriptions of additional drug components (methyl salicylate and allyl isothiocyanate) with topical calefacient, anti-inflammatory and analgesic effects were presented. It has been shown that the combined use of bee venom with anti-inflammatory substances can improve local blood flow in tissues, eliminate muscle cramp phenomena, and reduce pain in major joints. Limitations and contraindications to the use of a combined preparation based on bee venom for topical use were clearly described.

Keywords: bee venom, methyl salicylate, allyl isothiocyanate, combined preparation based on bee venom for topical use.

For citation: Eliseeva L.N., Baste Z.A., Bocharnikova M.I. et al. Bee venom on duty. RMJ. 2019;12:41–43.

История развития человечества знает много случаев использования различных ядов как с преступными, так и с лечебными целями. Особый интерес представляет применение яда пчелы при непосредственном укусе (вынуждение пчелы к ужаливанию человека). В описаниях эффекта от такой терапии обычно указывают на ее положительное влияние на все болезни. Единственным ограничением считают аллергические реакции. Однако наряду со страхом аллергии пчелоужаливание вызывает комплекс сложных психологических реакций на болевые воздействия и гибель пчел [1]. Оказывается, на конце пчелиного жала имеются зазубрины, которые застревают в упругой коже человека (и/или животных). Пытаясь улететь, пчела отрывает часть своего тела, погибает, а само жало

еще 20 мин может функционировать самостоятельно. Болезненность ужаливания пчелами и трудность точного дозирования яда при естественном ужаливании создают множество проблем для проведения апитерапии. Наиболее значимыми, безусловно, являются серьезные аллергические реакции, связанные со множественными укусами [2]. Средняя частота неблагоприятных реакций, связанных с иммунотерапией пчелиным ядом, достигает 28,87% и по сравнению с обычной инъекцией физиологического раствора на 261% повышает относительный риск развития побочных реакций [3–9]. В настоящее время существует несколько способов получения пчелиного яда, причем воздействие на пчел электрическим током считается наиболее продуктивным способом [10].

Натуральный пчелиный яд представляет собой прозрачную желтоватую густую жидкость с острым горьким вкусом и резким запахом, его плотность — 1,1313 г/см³, pH — 4,5–5,5. На воздухе он быстро твердеет, хорошо растворяется в кислотах и воде, но нерастворим в спирте. Сухой яд гигроскопичен, разрушается при солнечном свете и температуре более 40 °C [11, 12].

Состав и механизмы действия компонентов пчелиного яда

Химический состав пчелиного яда можно условно разделить на три группы компонентов [13–15]:

- белки с ферментативными свойствами: фосфолипаза А2 (содержание в яде 10–14%), гиалуронидаза (1–3%), кислая фосфатаза (1,0%), фосфолипаза В (1,0%), альфа-глюкозидаза (0,6%);
- токсические пептиды: мелиттин (40–50%), апамин (3%), MCD-пептид (пептид-401) (2%), тертиапин, секапин;
- биогенные амины: гистамин, дофамин и норадреналин, а также соляная, муравьиная и ортофосфорная кислоты, ацетилхолин и ряд неактивных балластных веществ.

Терапевтические эффекты пчелиного яда объясняют действием природных компонентов: мелиттина, апамина, MCD-пептида, тертиапина, секапина.

«Все вещества — яды. На свете нет ничего неядовитого. Лекарство от яда отличается лишь дозой»

Парацельс

Мелиттин является основным физиологически нестабильным компонентом пчелиного яда, образован 26 остатками 12 аминокислот, относительно термоустойчив (не разрушается при 20-минутном нагревании на водяной бане), обладает повышенной поверхностной активностью, амфифилен вследствие наличия гидрофильных и гидрофобных остатков, поэтому хорошо взаимодействует с мембранами. Основные биологические эффекты мелиттина связаны с его способностью изменять или нарушать структуру мембран [16]. Мелиттин обладает широким антибактериальным, противовоспалительным, противогрибковым спектром действия [17, 18]. Биологические эффекты мелиттина достаточно хорошо изучены в конце XX в. [19], когда было показано, что, связываясь с мембраной, пептид способен реализовывать свои эффекты путем образования специальных каналов, повышать проницаемость клеточных мембран для ионов, ингибировать работу различных АТФаз и даже лизировать клетки и внутриклеточные органеллы, высвобождать ферменты из лизосом или медиаторы (гистамин, брадикинин) из гранул тучных клеток, базофилов и тромбоцитов [20–24]. При условии возможности управлять цитотоксичностью и гемолитической активностью [25] мелиттин может рассматриваться как потенциальное средство борьбы с различными возбудителями [26]. Получены результаты, доказывающие противомикробную и противовоспалительную активность пчелиного яда, что позволяет использовать его в терапии угревой сыпи и других кожных инфекций [27]. В настоящее время продолжают исследования по оценке антибактериальной актив-

ности пчелиного яда в отношении *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa* [28–30].

Еще один природный компонент пчелиного яда — апамин состоит из 18 аминокислот, обеспечивает противовоспалительное действие, повышает уровень адреналина.

MCD-пептид представлен 22 аминокислотами, его наименование — «дегранулирующий тучные клетки» (Mast Cell Degranulating) — определено способностью разрушать тучные клетки и влиять на воспалительный процесс и реакции гиперчувствительности при контакте с антигенами. При этом из мастоцитов высвобождаются гистамин, гепарин, серотонин и хемотрипсинаподобный протеолитический энзим, отмечается высокая противовоспалительная активность (в 1000 раз выше, чем у гидрокортизона).

Энзимы пчелиного яда (гиалуронидаза, фосфолипаза А, кислая фосфатаза) ускоряют проникновение апитоксина в организм, обладают аллергенными свойствами и опосредуют сверхчувствительность к действию пчелиного яда. Считают, что фосфолипаза В может выступать и в качестве антигена, и в качестве аллергена [31, 32].

На современном этапе накоплено большое количество научных данных, свидетельствующих о способности пчелиного яда замедлять свертываемость крови и ее вязкость, снижать артериальное давление. В терапевтических дозах он может расширять коронарные и мозговые сосуды, повышать содержание гемоглобина в крови, улучшать сон, повышать общий тонус, физическую работоспособность, стимулировать неспецифическую защиту организма путем воздействия на гипофизарно-надпочечниковую систему [33]. Огромный интерес вызывает потенциальная возможность с помощью пчелиного яда влиять на активность опухолевых процессов, прогрессирование рассеянного склероза, астмы. Современные исследования представляют молекулярное объяснение антипролиферативных свойств пчелиного яда в целом [34] и отдельных его компонентов (в частности, мелиттина) за счет цитотоксических реакций, опосредующих апоптотические эффекты в различных опухолевых клетках *in vivo* или *in vitro* с иммуномодулирующим и противоопухолевым действием при различных формах рака [35–37].

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЧЕЛИНОГО ЯДА

Экспериментальные данные медицинского научно-исследовательского центра указывают на возможность использования пчелиного яда с целью разработки терапевтического лекарственного средства для лечения витилиго [38]. Показана возможность лечения пчелиным ядом остеопороза, аденомы предстательной железы [39]. Наблюдения и исследования российских и зарубежных ученых продемонстрировали радиопротекторное действие пчелиного яда — его малые дозы способствуют лучшему выживанию облученных животных [40, 41]. Экспериментальные и клинические исследования показали, что терапия пчелиным ядом может быть эффективным вспомогательным средством для лечения болезни Паркинсона. Предполагают несколько механизмов такого действия, включая способность пчелиного яда ослаблять нейровоспаление, ингибировать апоптоз дофаминергических нейронов, защищать от нейротоксичности, вызванной глутаматом, и восстанавливать нормальные уровни дофамина в nigrostriatalном пути [42].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ПЧЕЛИНОГО ЯДА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Более физиологичным является использование пчелиного яда как дополнительного компонента комплексного препарата для местного воздействия. В нем успешно сочетаются природный компонент (пчелиный яд — апитоксин 3,0 мг / 100 г) и дополнительные компоненты, повышающие его эффекты (метилсалицилат 10,0 мг / 100 г, аллилизотиоцианат — 1,0 мг / 100 г). Метилсалицилат относится к нестероидным противовоспалительным препаратам, блокирующим циклооксигеназу 1 и 2 типа и ноцицептивные медиаторы боли.

Метилсалицилат — метиловый эфир салициловой кислоты — был выделен как основной компонент винтегренового масла (эфирного масла гаультерии лежачей; англ. *wintergreen oil*), а также эфирного масла березы вишневой. В настоящее время используется преимущественно синтетический метилсалицилат, в основном наружно. В качестве обезболивающего и противовоспалительного средства он входит в большое количество готовых лекарственных форм [43]. Еще один компонент комплексного средства для наружного применения на основе пчелиного яда — аллилизотиоцианат — представляет собой очищенное масло горчичных семян, способен глубоко прогревать кожу и лежащие под ней ткани, стимулирует местное кровообращение, ослабляет тоническое болезненное сокращение мышц.

Комплексный препарат для местного воздействия на основе пчелиного яда отличают эффективность, безопасность, удобство использования, экономическая доступность. Практический интерес представляет исследование A. Nitecka-Buchta et al., выполненное в 2014 г., в котором проводилась оценка миорелаксирующего эффекта местного использования пчелиного яда при индуцированном мышечном спазме. Показана большая эффективность мазевой формы препарата для коррекции мышечного гипертонуса и снятия мышечного напряжения [44].

Согласно инструкции по применению мазевой формы пчелиного яда показаниями к применению средства являются [45–47]:

- заболевания периферической нервной системы, сопровождающиеся ощущением боли: невралгии, невриты, радикулиты, боли в поясничной области (ишиалгии);
- боли в мышцах (миалгии) и поражения мягких тканей, в т. ч. вызванные травмой;
- разогрев мышц до, во время и после физических нагрузок и занятий спортом;
- повреждения/растяжения сухожилий, сопровождающиеся болью и отеком;
- заболевания опорно-двигательного аппарата (остеоартроз, ревматическое поражение мягких тканей), дегенеративно-дистрофические поражения и боли в суставах.

Зарегистрированные противопоказания к применению препарата:

- повышенная чувствительность к пчелиному яду, салицилатам, изотиоцианату;
- тяжелая хроническая почечная недостаточность;
- печеночная недостаточность;
- заболевания кожи;
- новообразования;

- повреждения кожи;
- острый артрит;
- инфекционные заболевания;
- угнетение костномозгового кроветворения;
- психические заболевания;
- детский возраст (до 6 лет);
- беременность и период лактации.

Метилсалицилат может усиливать эффект антикоагулянтов и метотрексата (совместное применение нежелательно). Следует избегать попадания мази в глаза, на слизистые оболочки и открытые раны.

Способ применения мази на основе пчелиного яда: полоску мази длиной 3–5 см равномерно распределить на коже (толщина слоя до 1 мм) до появления покраснения и ощущения тепла (2–3 мин). После этого медленно и интенсивно втереть мазь в кожу. Для усиления лечебного действия рекомендуется предотвращать охлаждение обработанных участков, держать их в тепле. Применять 2–3 раза в сутки до исчезновения симптомов (не более 10 дней).

Наш опыт клинического наблюдения за пациентами с дегенеративно-воспалительными заболеваниями опорно-двигательного аппарата, которые используют мазь на основе пчелиного яда, показал, что наиболее ощутимые положительные эффекты местной терапии отмечаются в случаях выраженного дистрофического процесса при III стадии гонартроза: при наличии крепитации, сужении суставной щели при рентгенологическом исследовании, но без признаков стойких (или рецидивирующих) синовитов. В большинстве случаев у пациентов с описанным статусом уменьшается выраженность крепитации, время стартовой скованности, снижается выраженность боли по ВАШ. При наличии активных синовитов, особенно рецидивирующего течения, мы наблюдали прогрессирование воспалительных явлений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, литературные данные и клинические наблюдения свидетельствуют о наличии положительного эффекта локальной терапии дегенеративных заболеваний суставов с применением мази Ализартрон®, содержащей в качестве действующего вещества пчелиный яд и дополнительные средства противовоспалительного и согревающего действия. Препарат может с успехом использоваться в качестве альтернативной местной терапии суставной патологии.

Благодарность

Компания «Эспарма ГмБХ» поддерживала техническую редакцию статьи и обеспечивала взаимодействие между авторами настоящей публикации.

Литература

1. Малахов В.А., Завгородняя А.Н., Гетманенко А.В., Волох Ф.А. Апипрофилактика и апитерапия в клинике нервных болезней (по данным литературы и собственных исследований). Международный неврологический журнал. 2011;1:107–112. [Malakhov V.A., Zavgrodnaya A.N., Getmanenko A.V., Volokh F.A. Apiprophyllaxis and apitherapy in the clinic of nervous diseases (according to the literature and our own research). International Neurological Journal. 2011;1:107–112 (in Russ.).]
2. Silva G.B.D.J., Vasconcelos A.G.J., Rocha A.M.T. et al. Acute kidney injury complicating bee stings — a review. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2017;59: e25. DOI: 10.1590/S1678-9946201759025.
3. Kim D.H., Kim M.Y., Park Y.M., Kim H.O. A case of delayed type skin reaction induced by bee venom acupuncture. Kor J Dermatol. 2005;43:1237–1240.
4. Kim J.O., Shin B.C., Lee H. et al. Minimal change nephrotic syndrome after apitoxin therapy: a case report. Kor J Nephrol. 2007;26:736–739.

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

Анемия в практике врача-терапевта: НОВЫЙ ВЗГЛЯД на старую проблему

Д.м.н. В.Н. Ларина

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Врачу общей практики часто приходится сталкиваться с коморбидными заболеваниями у пациентов. Анемия и дефицит железа часто сопутствуют хронической сердечной недостаточности (ХСН) у лиц пожилого возраста. Дефицит железа на фоне анемии и независимо от нее может ухудшать течение ХСН и заболеваний, лежащих в основе ее развития, снижать качество жизни, физическую активность пациентов и увеличивать риск неблагоприятных событий. Принципиально важным является скрининг дефицита железа у всех пациентов с ХСН, особенно при впервые возникшей, а при постановке диагноза железодефицитной анемии решающее значение имеют данные лабораторных исследований. На сегодняшний день однозначных доказательств по лечению пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и анемией не существует, в связи с этим необходимо выявлять и корректировать причины дефицита железа у пациентов с ХСН, в рекомендованных дозах использовать нейромодуляторы, в первую очередь основные группы лекарственных препаратов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина II, β -адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов) и разумно подходить к лечению отечного синдрома.

Ключевые слова: анемия, дефицит железа, хроническая сердечная недостаточность, препараты железа, лечение.

Для цитирования: Ларина В.Н. Анемия в практике врача-терапевта: новый взгляд на старую проблему. РМЖ. 2019;12:44–50.

ABSTRACT

Anaemia in the clinical practice: a new look at an old problem

V.N. Larina

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

The general practitioner usually has to deal with comorbid diseases in patients. Anaemia and iron deficiency commonly cause congestive heart failure (CHF) in the elderly. Iron deficiency in combination with anaemia and individually can worsen the course of CHF and diseases underlying its development, reduce the life quality, physical activity of patients and increase the risk of adverse events. Fundamentally important is to conduct iron deficiency screening in all patients with CHF, especially during the first occurrence, and laboratory studies are crucial when diagnosing iron deficiency anaemia. To date, there is no unequivocal evidence for the treatment of elderly patients with CHF and anaemia. Therefore, it is necessary to identify and correct the causes of iron deficiency in patients with CHF, prescribe neuromodulators in recommended doses, in particular, the main groups of drugs (angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists, β -blockers, mineralocorticoid receptor antagonists) and a reasonable approach to the treatment of the edema syndrome.

Keywords: anaemia, iron deficiency, congestive heart failure, iron supplements, treatment.

For citation: Larina V.N. Anaemia in the clinical practice: a new look at an old problem. RMJ. 2019;12:44–50.

АНЕМИЯ И ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Большинство проблем, связанных с диагностикой, лечением и реабилитацией пожилых больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН), по-прежнему приходится решать врачу-терапевту и врачу общей практики. ХСН на сегодняшний день вполне возможно рассматривать как заболевание пожилого возраста, поскольку в течение последних двух десятилетий существенно изменился «фенотип» больных ХСН: увеличилось число больных старшего возраста, число больных с сохраненной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ), количество сопутствующих заболеваний и принимаемых лекарственных препаратов [1, 2].

Сопутствующие заболевания могут взаимно провоцировать прогрессирование друг друга, включая декомпенсацию сердечной деятельности, приводя к госпитализациям или летальному исходу. Среди сопутствующих заболеваний особый интерес представляют анемия и железодефицитное состояние (дефицит железа).

Анемия — это патологическое состояние, которое характеризуется абсолютным снижением концентрации гемоглобина и количества эритроцитов в единице объема крови за счет их уменьшения в организме. Эксперты ВОЗ (2001) рекомендуют использовать значения гемоглобина 13,0 г/дл и ниже у мужчин и 12,0 г/дл и ниже у женщин в качестве диагностических критериев анемии, осложнившей течение ХСН.

Дефицит железа (сидеропения, гипосидероз) — это состояние здоровья, при котором доступное количество железа в организме недостаточно для удовлетворения его потребностей, и может наблюдаться как на фоне анемии, так и без нее [3].

Железодефицитная анемия (ЖДА) представляет собой клинико-гематологический синдром, возникающий при развитии дефицита железа вследствие патологических (или физиологических) процессов, и характеризуется снижением концентрации гемоглобина в сочетании с клиническими признаками сидеропении: трофические нарушения кожи (шелушение, трещины кожных покровов), измене-

ние слизистых оболочек, повышенная ломкость ногтей, выпадение волос, гипотрофический глоссит, гастрит, энтерит, сидеропеническая дисфагия.

Анемия выявляется приблизительно у 30% амбулаторных пациентов со стабильным течением ХСН и у 50% пациентов, получающих лечение в госпитальных условиях, независимо от характера ФВЛЖ. В отличие от популяции пациентов с ХСН, анемия регистрируется у 10% всего населения, и ее частота нарастает с возрастом, достигая 20% у лиц 85 лет и старше [4]. По сравнению с пациентами с ХСН без анемии пациенты с ХСН и анемией обычно старше, среди них чаще встречаются женщины, лица с хронической болезнью почек (ХБП), сахарным диабетом, отечным синдромом, у них более тяжелое течение заболевания, более низкий функциональный статус и уровень артериального давления, более высокая частота назначения диуретиков и более высокий уровень нейрогуморальной, провоспалительной цитокиновой активности и неблагоприятных исходов заболевания [5].

Результаты крупного исследования RED-HF trial (Reduction of Events With Darbepoetin Alfa in Heart Failure) показали, что сама по себе анемия, возможно, не является предиктором летального исхода у больных ХСН, но выступает маркером тяжелого течения сердечной недостаточности [6]. Анемия даже легкого течения при ХСН ассоциируется с ухудшением клинического состояния, снижением функциональной активности, адаптивными гемодинамическими изменениями, усугубляющими процессы ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), почечной дисфункцией и госпитализациями [7, 8].

При выявлении у пациента пожилого возраста с ХСН анемии перед врачом, особенно в первичном звене, встает ряд вопросов:

- ♦ Какова причина анемии?
- ♦ Каков минимум диагностических мероприятий, требующих для выявления характера анемии?
- ♦ Как правильно назначить лечение?

Согласно общепринятой точке зрения анемия у пожилых больных не связана с возрастными изменениями кроветворной системы, а является в большинстве случаев проявлением сопутствующих заболеваний, которые чаще встречаются в более старшем возрасте (ХБП, неопластические процессы, нарушение питания, в основном за счет снижения употребления продуктов, содержащих железо), а другие могут быть не связаны с инволютивными изменениями (эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), прием аспирина, антикоагулянтов, хронические воспалительные заболевания, сердечная кахексия, обусловленная компенсаторной гиподинамией и неполноценным питанием, уменьшение всасывания железа в ЖКТ из-за застоя слизистой и др.).

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ КОМОРБИДНОСТИ

Патогенез анемического синдрома в пожилом возрасте при ХСН является мультифакторным, включающим дефицит железа, фолиевой кислоты, витамина В₁₂ и другие факторы (рис. 1) [9].

Практически у каждого 3-го пациента пожилого возраста анемия развивается без очевидной причины (гипопролиферативная анемия на фоне низкой активности эритропоэтина) [4].

Регуляция эритропоэза является сложным и комплексным процессом с участием разных представителей цитокинов. Для окончательной дифференцировки эритроидных клеток необходим эритропоэтин — гликопротеид, первичный медиатор нормальной физиологической реакции

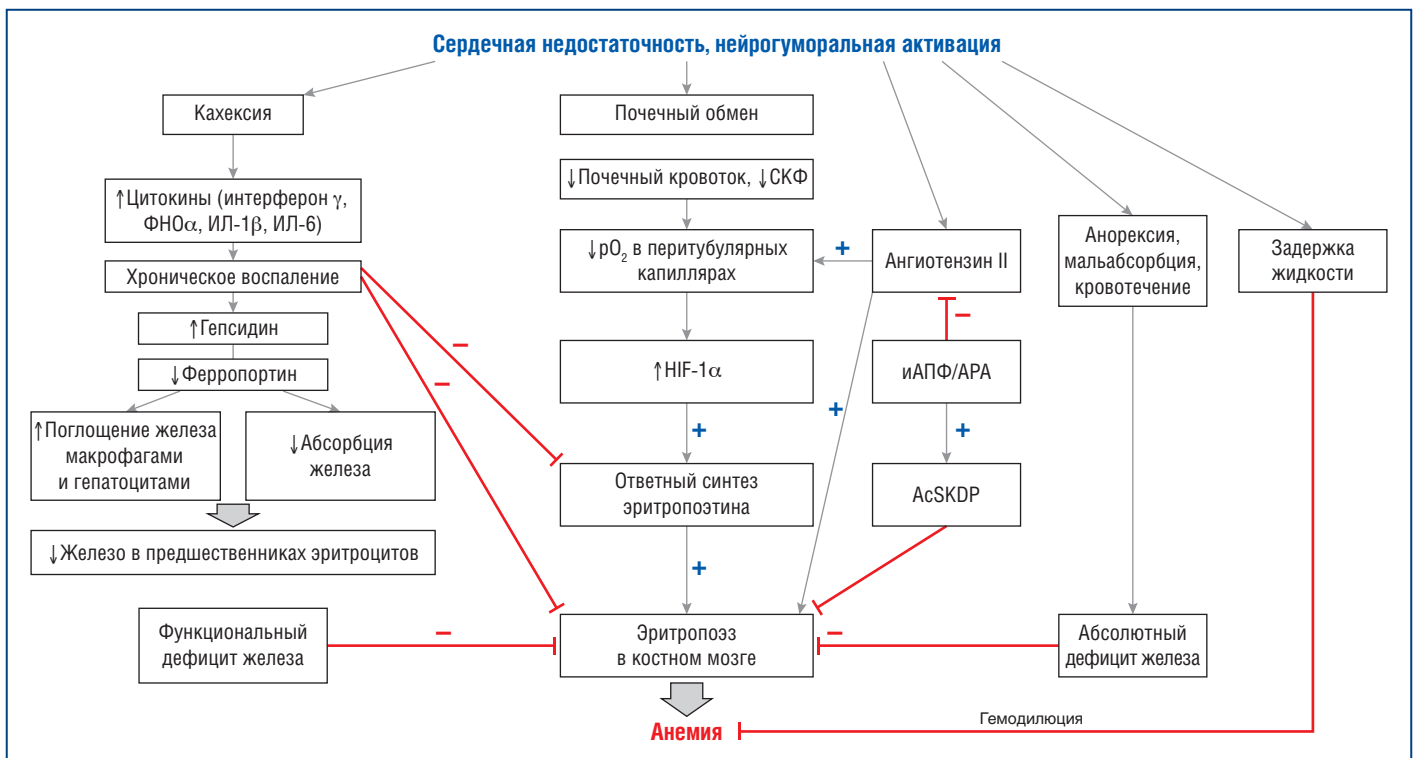


Рис. 1. Патогенетические механизмы анемии при ХСН (адаптировано из [9]).

СКФ – скорость клубочковой фильтрации; рО₂ – парциальное давление кислорода; HIF-1α – фактор, индуцируемый гипоксией 1α; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II; AcSKDP – эндогенный антифибротический пептид, субстрат ангиотензинпревращающего фермента

на гипоксию, стимулирующий митоз и являющийся гормоном дифференцировки, который способствует образованию эритроцитов из стволовых клеток. Эритропоэтин вырабатывается преимущественно в почках (в основном в перитубулярных интерстициальных фибробластах коры и внешней области мозгового слоя) и в меньшей степени (до 15%) — в печени (гепатоцитами и фибробластоподобными клетками печени — Ito-клетками).

ХСН способствует гипоперфузии почек, перераспределению кровотока в них, вазоконстрикции, что приводит к нарушению функции почек практически у каждого 2-го пациента пожилого возраста [10]. Анемия, развивающаяся у больных с ХСН и патологией почек, определяется дефицитом эндогенной продукции эритропоэтина вследствие необратимого уменьшения количества клубочков почек или их относительной ишемии из-за снижения сердечного выброса. По мере снижения функциональной активности почек структуры, продуцирующие эритропоэтин, замещаются фиброзной тканью и утрачивают гормонпродуцирующие свойства. В результате гипоперфузии почек нарастает ишемия эндотелиоцитов перитубулярных капилляров и фибробластов, локализующихся в тубулоинтерстиции, и уменьшается продукция эритропоэтина. Помимо этого, протеинурия при ХСН усиливает потерю эритропоэтина, трансферрина, ионизированного железа с мочой и может приводить к развитию железодефицитного состояния.

Подавление костномозговой функции с формированием анемии при ХСН может реализоваться и через воспалительные реакции, т. к. при данном заболевании увеличивается уровень и активность провоспалительных цитокинов, в частности ФНО- α и ИЛ-6. Повышение цитокинов ассоциируется с угнетением пролиферации и дифференцировки эритроидных клеток-предшественников, с неадекватной гипоксией, выработкой эндогенного эритропоэтина и повышением синтеза гепсидина. Последний высвобождается в печени в ответ на воспаление и подавляет абсорбцию железа в тонком кишечнике и выход железа из ретикулоэндотелиальной макрофагальной системы вследствие снижения активности ферропортина, что приводит к неэффективному эритропоэзу.

Показано, что низкий уровень гепсидина, наряду с нормальными значениями показателей воспалительного ответа и отсутствием связи между ними, а также отсутствием корреляции между уровнем гепсидина и концентрацией гемоглобина, свидетельствует о том, что гепсидин не играет роли в развитии анемии у больных старшего возраста с ХСН и ЖДА. И наоборот, высокие уровни гепсидина, показателей воспаления, положительные корреляции между ними и отрицательная корреляция между уровнем гепсидина и концентрацией гемоглобина указывают на воспаление как причину повышения уровня гепсидина, который обуславливает развитие анемии при ХСН в пожилом и старческом возрасте [11].

Возможной причиной развития анемии при ХСН является применение ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в частности иАПФ и АРА, особенно в высоких дозах, что замедляет выработку эритропоэтина в почках и снижает его активность в костном мозге. К примеру, обсуждается роль ингибитора гематопоеза N-ацетил-серил-аспартил-лизил-пролина (AcSDKP), который разрушается под действием АПФ, роль уменьшения циркулирующего ангиотензина II — митогенного фактора для предшественников эритропоэтина [12, 13].

Сахарный диабет также играет немаловажную роль в развитии анемии, т. к. в процессе гликозилирования на ранних этапах повреждаются продуцирующие эритропоэтин клетки в почках [14].

У большинства пациентов с ХСН, помимо истинной анемии, может встречаться и гемодилюционная анемия, при которой снижение гемоглобина и гематокрита становится результатом повышенного объема плазмы [15]. Сниженный кровоток в почках и усиленная канальцевая реабсорбция натрия при ХСН способствуют увеличению объема плазмы, который обычно повышен даже при отсутствии застойных явлений. Еще в 2003 г. A. Androne et al. [16] показали неблагоприятный прогноз у пациентов с ХСН и гемодилюцией в отличие от пациентов с истинной анемией, и возможным объяснением этого факта выдвинули перегрузку объемом, приводящую к дилатации ЛЖ, увеличению длины саркомеров и перерастяжению миофибрилл, что в итоге приводит к эксцентрической гипертрофии миокарда — независимого предиктора неблагоприятного исхода. На сегодняшний день существует мнение, что гемодилюция предшествует клиническим проявлениям накопления жидкости и играет немаловажную роль в развитии анемии при ХСН. Помимо этого у пациентов со стабильной ХСН и низкой ФВЛЖ при оптимальной медикаментозной терапии объем плазмы в целом нормальный, но неоднородно распределенный, а встречаемость анемии при ХСН гораздо выше, чем когда ее оценивают только по уровню гемоглобина (поскольку методы измерения внеклеточного объема жидкости не всегда доступны, особенно в рутинной клинической практике) [17].

При ХСН дефицит железа рассматривается как сопутствующая патология и встречается у 37–61% пациентов [18]. Данные исследования NHANES III свидетельствуют о наличии дефицита железа у 61,3% из 574 взрослых пациентов с ХСН (уровень ферритина менее 100 или 100–199 при уровне трансферрина <20%) [19]. Согласно E. Jankowska et al. дефицит железа имел место у 37% из 546 пациентов с ХСН (включая 32% пациентов без анемии) [20].

Результаты проспективного обсервационного регистра PReP registry (Prävalenz des Eisenmangels bei Patienten mit Herzinsuffizienz) с участием амбулаторных пациентов с ХСН и ФВЛЖ $\leq 45\%$ из Германии показали встречаемость дефицита железа у 42,5% пациентов (до включения в регистр никто из пациентов не знал о наличии этого состояния у них), анемии — у 18,9% (4,8% пациентов знали о наличии у них анемии). Средний возраст пациентов составил $69,0 \pm 10,6$ года, среди них было 25,3% женщин, ФВЛЖ отмечена у $35,3 \pm 7,2\%$. Дефицит железа ассоциировался с женским полом, более низкой массой тела и низким уровнем гемоглобина, более высоким функциональным классом (ФК) ХСН и высоким уровнем натрийуретического пептида (при всех показателях $p < 0,05$) [21].

Железо играет центральную роль в поглощении, транспорте, хранении и метаболизме кислорода, эритропоэзе и клеточном иммунном ответе. Регуляция баланса железа, определяемого комбинацией абсорбции алиментарного железа, использования и его выведения, необходима для поддержания основных клеточных функций, особенно в клетках с высокими энергетическими потребностями — скелетных миоцитах и кардиомиоцитах [22, 23]. Дефицит железа может приводить к дисфункции митохондрий, нарушению активности ферментов, активации апоптоза,

нарушению синтеза и функции белков. Последствия дефицита железа выражаются в ремоделировании тканей организма, в снижении работоспособности и изменении когнитивно-эмоциональной сферы.

Дефицит железа как на фоне анемии, так и независимо от нее может ухудшать течение самой ХСН и заболеваний, лежащих в ее основе, значительно снижать качество жизни, физическую активность и увеличивать риск летального исхода [24, 25]. К тому же дефицит железа повышает вероятность госпитализаций пациентов с ХСН [26].

Представленные выше данные свидетельствуют о дефиците железа как одной из ведущих причин развития анемии у лиц пожилого возраста, в частности с ХСН, что приводит к необходимости дальнейшего изучения проблемы, включая взаимосвязь норэпинефрина и статуса железа. Активация симпатической нервной системы, которая влечет за собой повышение уровня норэпинефрина, является одной из терапевтических мишеней при ХСН из-за оказываемого ею неблагоприятного влияния на прогноз заболевания, особенно у лиц с ХСН и низкой ФВЛЖ. В этом контексте в эксперименте было показано, что норэпинефрин приводит к истощению внутриклеточного железа [27], что побудило рассматривать роль симпатической активации в дисрегуляции гомеостаза железа и стало посылком к изучению ассоциации между симпатической активностью и статусом железа. В наблюдательном проспективном одноцентровом когортном исследовании DAMOCLES (Definition of the neuro-hormonal activation, myocardial function, genomic expression and clinical outcomes in heart failure patients) приняли участие 742 пациента с ХСН (из них 56% мужчин) со средним возрастом 72 года, средней ФВЛЖ 44%, медианой N-терминального мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) 1547 пг/мл. У 45% пациентов ХСН соответствовала III–IV ФК, медиана норэпинефрина — 523 (351–730) пг/мл, 515 (69%) пациентов имели дефицит железа [28]. Уровень норэпинефрина у пациентов с низким уровнем железа был выше, чем у лиц с нормальным уровнем железа (528 [505–551] и 482 пг/мл [448–518] соответственно, $p=0,038$); а у пациентов с нарушенным транспортом железа выше, чем у пациентов с нормальным транспортом железа (537 [511–566] и 482 пг/мл [452–513] соответственно, $p=0,012$) (табл. 1 и 2).

P. Moliner et al. полагают, что дефицит железа возможно рассматривать не только в качестве одного из сопутствующих

состояний, но и как ключевой элемент в патофизиологической последовательности изменений, способствующий развитию и прогрессированию ХСН [28].

Дефицит железа может быть *абсолютным*, когда общее количество железа в организме снижается, или *функциональным*, когда общее количество железа в организме нормальное или повышенное, но достаточное ко-

Таблица 1. Ассоциации показателей с нарушенным статусом железа (двумерный логистический регрессионный анализ)

| Показатель | ОШ (ДИ 95%) | P |
|---|---------------------|--------|
| Возраст, лет | 1,026 (1,012–1,040) | <0,001 |
| Пол (мужчина или женщина) | 1,654 (1,198–2,284) | 0,002 |
| Сахарный диабет (да или нет) | 1,533 (1,116–2,105) | 0,008 |
| САД, мм рт. ст. | 1,008 (1,001–1,015) | 0,021 |
| ФВЛЖ, на 1% | 1,012 (1,003–1,021) | 0,012 |
| СКФ, на 1 мл/мин/1,73 см ² | 0,991 (0,985–0,997) | 0,006 |
| NT-proBNP, на 1 пг/мл | 1,553 (1,187–2,031) | 0,001 |
| ВЧ-СРБ, на 1 мг/л | 1,183 (1,076–1,301) | 0,001 |
| Гемоглобин, на 1 г/дл | 0,727 (0,662–0,797) | <0,001 |
| Анемия (да или нет) | 2,707 (1,912–3,833) | <0,001 |
| иАПФ (да или нет) | 0,486 (0,345–0,684) | <0,001 |
| БРА (да или нет) | 2,066 (1,322–3,229) | 0,001 |
| АМКР (да или нет) | 0,718 (0,524–0,984) | 0,039 |
| Na <135 (да или нет) | 2,844 (1,091–7,411) | 0,032 |
| ФК по NYHA III–IV (да или нет) | 1,438 (1,045–1,977) | 0,026 |
| Норэпинефрин, на 1 пг/мл | 2,026 (1,091–3,762) | 0,025 |
| Норэпинефрин >р90 (да или нет, >1050 пг/мл) | 2,737 (1,414–5,299) | 0,003 |

Примечание. АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, ВЧ-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца.

Таблица 2. Двумерные и многомерные скорректированные ассоциации между высоким уровнем норэпинефрина (>90-й перцентиль) и нарушенным статусом железа

| Показатель | Повышение норэпинефрина | | | | | |
|---------------------------------|----------------------------|-------------|-------|--------------------------|-------------|-------|
| | Нескорректированные модели | | | Скорректированные модели | | |
| | ОШ | ДИ 95% | P | ОШ | ДИ 95% | P |
| Нарушение статуса железа | 2,589 | 1,334–5,025 | 0,005 | 2,206 | 1,105–4,405 | 0,025 |
| Нарушение транспорта железа | 2,824 | 1,566–5,095 | 0,001 | 2,276 | 1,192–4,346 | 0,013 |
| Нарушение накопления железа | 1,083 | 0,656–1,787 | 0,756 | 1,253 | 0,728–2,155 | 0,415 |
| Повышенная потребность в железе | 2,376 | 1,339–4,215 | 0,003 | 2,229 | 1,239–4,009 | 0,007 |
| Анемия | 1,606 | 0,983–2,622 | 0,058 | 1,149 | 0,657–2,009 | 0,627 |

Примечание. Анемия: при уровне гемоглобина <12 г/дл у женщин и <13 г/дл у мужчин; нарушение транспорта железа: при насыщении трансферрина <20%; снижение запасов железа: при уровне ферритина <100 мкг/л; дефицит железа: уровень ферритина <100 мкг/л или насыщение трансферрина <20%; повышенная потребность в железе: растворимый рецептор трансферрина >75-го перцентилья, повышенный норэпинефрин: концентрация норэпинефрина в сыворотке >90-го перцентилья, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.



Рис. 2. Абсолютный и функциональный дефицит железа

личество железа не поступает из депо (происходит неравномерное распределение железа). При абсолютном дефиците железа снижаются и общие запасы железа, и запасы функционального железа, тогда как при функциональном дефиците железа снижается лишь пул функционального железа. Оба состояния могут возникать независимо друг от друга или сосуществовать у отдельного пациента.

Абсолютный дефицит железа при сердечной недостаточности может быть вызван снижением потребления железа из-за анорексии, кахексии, нарушенного всасывания железа в результате отека слизистой кишечника, а также индуцированным гепсидином подавлением активности переносчиков железа (например, ферропортина). Другие причины абсолютного дефицита железа включают желудочно-кишечные кровотечения, связанные с использованием аспирина, антиагрегантов или антикоагулянтов или вызванные сопутствующими заболеваниями, такими как злокачественные новообразования ЖКТ или мочеполовой системы.

Функциональный дефицит железа при ХСН вызван механизмами, аналогичными тем, которые ответственны за анемию хронического заболевания или воспаления, обусловленных повышением уровня воспалительных цитокинов, включая ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18 и ФНО- α , которые, в свою очередь (особенно ИЛ-6), повышают уровень гепсидина в печени. Пролиферация эритробластов напрямую ингибируется повышенными уровнями гепсидина, что еще более ухудшает синтез гемоглобина (рис. 2) [9].

Принципы дифференциальной диагностики

Ранними проявлениями ХСН в пожилом возрасте могут быть утомляемость, слабость, тяжесть в ногах, часто проявляющиеся во время повседневной физической нагрузки и не всегда ассоциирующиеся с выраженностью одышки и отечного синдрома. Пациенты могут жаловаться на головокружение, пресинкопальные и синкопальные состояния, раздражительность, нарушение сна. Как правило, эти симптомы малоспецифичны, поскольку могут присутствовать и при других заболеваниях, в частности при анемии. Клиническая картина анемического синдрома включает в себя 3 субъективных симптома: усталость, одышку и сердцебиение. При осмотре пациента с ХСН следует обращать внимание не только на эти симптомы, являющиеся неотъемлемой частью клинической картины сердечной недостаточности, но и помнить об анемическом синдроме и не игнорировать роль гемодилузии, особенно у лиц пожилого возраста.

Затруднения в дифференциальной диагностике ХСН возникают, как правило, вследствие мультиморбидности. У пожилых больных с анемией также нередко приходится исключать или подтверждать наличие ХСН. Диагностическими критериями в этом случае является совокупность анамнестических данных (в частности, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда), клинических симптомов и признаков (смещение верхушечного толчка влево, повышенная ЧСС), данных объективных методов исследования. С учетом атипичности клинических проявлений и малосимптомности заболевания в пожилом возрасте большое значение приобретает контроль уровня натрийуретического пептида.

При постановке диагноза ЖДА решающее значение имеют данные комплекса лабораторных исследований — подтверждение факта анемии и дефицита железа. Анализ крови характеризуется наличием признаков гипохромной микроцитарной анемии со снижением концентрации гемоглобина и цветового показателя. Гипохромия — уменьшение средней концентрации Hb в эритроцитах (<24 пг), микроцитоз — уменьшение размеров эритроцитов (<75 нм). В мазках крови преобладают небольшие по размеру гипохромные эритроциты, аннулоциты (эритроциты в виде колец с отсутствием Hb в центре), отмечаются пойкилоцитоз и анизоцитоз. В пользу дефицита железа свидетельствуют уровень сывороточного железа <12,5 мкмоль/л, ферритина сыворотки <30 мкг/л, сатурация трансферрина <17%) [29].

При анемии, развившейся на фоне кровопотери, непосредственно после кровотечения отмечается повышение количества ретикулоцитов. Количество лейкоцитов имеет тенденцию к снижению, но лейкоцитарная формула не меняется. Количество тромбоцитов обычно нормальное, с тенденцией к увеличению при кровотечении. Наблюдается снижение уровня сывороточного железа и повышение общей железосвязывающей способности плазмы крови. Около 33% всего количества трансферрина сыворотки связано с железом (показатель насыщения трансферрина железом). Остальное количество трансферрина остается свободным и характеризует скрытую железосвязывающую способность сыворотки крови. При дефиците железа снижается уровень трансферрина до 10–20 мг/л, но при этом увеличивается скрытая железосвязывающая способность плазмы.

На сегодняшний день эксперты рекомендуют проводить скрининг дефицита железа у всех пациентов, независимо от уровня гемоглобина, с впервые поставленным диагнозом ХСН (класс рекомендаций I, уровень доказан-

Таблица 3. Лабораторные параметры обмена железа

| Параметр | Пороговое значение |
|------------------------|---|
| Гемоглобин | Анемия 12 г/дл (женщины), 13 г/дл (мужчины) |
| Ферритин | Дефицит железа: <100 мкг/л; если между 100 мкг/л и <300 мкг/л, то при условии сатурации трансферрина <20% |
| Сатурация трансферрина | Дефицит железа: <20% |

ности С), а также при наличии уже существующей ХСН с клиническими проявлениями. Лабораторные параметры обмена железа рекомендовано определять хотя бы однократно в год (табл. 3) [1, 29].

Таким образом, дефицит железа у пациентов с ХСН диагностируется при снижении уровня ферритина <100 мкг/л или при уровне ферритина 100–299 мкг/л при условии, что сатурация трансферрина <20%.

Следует отметить, что ферритин не обладает диагностической ценностью, поскольку достаточно изменчив, является белком острой фазы, а его увеличение, которое наблюдается при ХСН и других воспалительных заболеваниях, не всегда отражает высокие уровни запаса железа, что следует принимать во внимание. К тому же показано, что именно низкий уровень сатурации трансферрина, а не ферритина ассоциируется с высоким риском летальности [30]. Кроме этого, у пациентов с уровнем сатурации трансферрина 20,1% не наблюдалось улучшения выживаемости при приеме железосодержащих препаратов [31].

Насыщение трансферрина железом является биологическим маркером доставки железа клеткам. Трансферрин — это специфический транспортный белок плазмы крови, который обеспечивает доставку железа к клеткам через рецепторы трансферрина. Поскольку концентрация трансферрина зависит от многих факторов, в практике его в изолированном виде не используют для определения дефицита железа в организме. Степень насыщения трансферрина железом (СНТЖ) рассчитывается методом деления сывороточной концентрации железа на сывороточную концентрацию трансферрина и отражает то количество железа, которое доступно для эритробластов и других клеток, нуждающихся в нем. СНТЖ не зависит от степени воспаления в организме, а его уровень менее 20% свидетельствует о недостаточном эритропоэзе [32].

Авторы последних исследований полагают, что лечение ЖДА само по себе может быть благоприятно, но сохраняется ряд пробелов в вопросах понимания, когда, как и насколько длительно необходимо лечить текущую анемию или железodefицитное состояние при ХСН, а также понимания механизмов, лежащих в основе лечебных эффектов.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ЖДА В Т. Ч. У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ХСН

- ♦ Установить причину кровопотери и провести лечение основного заболевания.
- ♦ Нельзя только одной диетой вылечить ЖДА!
- ♦ Возместить дефицит железа без железосодержащих лекарственных средств невозможно!
- ♦ Терапию препаратами железа необходимо проводить длительно.

- ♦ Терапия ЖДА не должна прекращаться после нормализации уровня гемоглобина и количества эритроцитов.
- ♦ Гемотрансфузии при ЖДА должны проводиться строго по жизненным показаниям.
- ♦ Парентеральное назначение препаратов показано только при определенных обстоятельствах.

Целью лечения ЖДА при ХСН является достижение уровня Hb \geq 120 г/л за счет перорального или парентерального введения необходимого количества железа.

Терапевтические возможности в отношении улучшения функциональной способности человека очень ограничены, и целевое выявление нарушений, препятствующих транспортировке кислорода и/или его использованию, может достичь функциональных преимуществ. Эти гипотезы были подтверждены во всех 5 рандомизированных контролируемых исследованиях по изучению парентерального введения железа с участием пациентов с ХСН.

К примеру, исследование FAIR-HF (The Ferinject Assessment in Patients with Iron Deficiency and Chronic Heart Failure) продемонстрировало улучшение самочувствия, функциональной и физической работоспособности пациентов с ХСН и дефицитом железа (средний возраст 67 лет, ФВЛЖ <40%) при применении карбоксимальтозата железа [33]. Результаты многоцентрового, двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования CONFIRM-HF (Ferric Carboxymaltose evaluation on performance in patients with IRon deficiency in coMbination with chronic Heart Failure) с участием 304 амбулаторных пациентов с клинически выраженной ХСН, ФВЛЖ \leq 45%, повышенным уровнем НУП и дефицитом железа (ферритин <100 нг/мл или 100–300 нг/мл при уровне сатурации трансферрина <20%) также подтвердили положительное действие парентерального введения железа на функциональный статус, выраженность клинических симптомов и качество жизни пациентов [34]. Рандомизированное контролируемое исследование EFFECT-HF (Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Iron Deficiency and Chronic Heart Failure) с участием 172 пациентов с ХСН и железodefицитом показало увеличение VO_2 max у пациентов, которым парентерально вводился препарат железа, по сравнению с группой контроля [35].

Результаты исследования FAIR-HF2 (Intravenous Iron in Patients With Systolic Heart Failure and Iron Deficiency to Improve Morbidity & Mortality) с участием пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ и дефицитом железа ожидаются в 2020 г. [36].

Благоприятный эффект препаратов железа, оказываемый на пациентов с ХСН, подтвержден и в метаанализе, проведенном в 2018 г. S. Anker et al., согласно которому парентеральное введение железа способствовало снижению частоты повторных госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН (ОШ 0,53; 95% ДИ 0,33–0,86; $p=0,011$) и повторных госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам (ОШ 0,60; 95% ДИ 0,41–0,88; $p=0,009$) [31].

Вышепредставленные данные позволяют рассматривать терапию железосодержащими препаратами как полезное дополнение к общепринятому медикаментозному лечению пациентов с ХСН.

Имеющаяся на сегодняшний день доказательная база по лечению пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и анемией не позволяет однозначно рассматривать вышепредставленные подходы как целесообразные и без-

опасные. К тому же нет данных об эффективности и безопасности терапии препаратами железа у пациентов с ХСН с сохраненной и промежуточной ФВЛЖ, большинство из которых и являются лицами старшего возраста.

В связи с этим эксперты Общества специалистов по сердечной недостаточности акцентируют внимание на необходимости выявления и коррекции причин, приводящих к развитию железодефицита у пациентов с ХСН (алиментарные нарушения, желудочно-кишечные кровотечения, прием нежелательных лекарственных препаратов и др.).

Пероральные железосодержащие средства могут быть препаратами выбора при ЖДА в комплексном лечении пациентов с ХСН вследствие их достаточно высокой эффективности и низкой стоимости. Лекарственные препараты железа могут быть в виде ионизированного (Fe^{2+}) в составе органических или неорганических солей (фумарат, лактат, сульфат, хлорид) и неионного — в составе комплексов, содержащих окисное железо (Fe^{3+}), — протейн-сукциниллат, полимальтозат или сахарозный комплекс. Препараты ионизированного железа используются только перорально, препараты комплексов окисного железа — парентерально.

Эффективность лечения пациентов с ЖДА определяется суточной дозой и формой элементарного железа, входящего в состав лекарственного препарата. При этом темп нарастания уровня гемоглобина зависит от выраженности анемического синдрома. Выбор между препаратами железа — Fe^{2+} или Fe^{3+} — определяется в первую очередь клинической целью: быстрое достижение эффекта (предпочтение отдается препарату Fe^{2+}) или хорошая переносимость на фоне длительного приема (предпочтение отдается препарату Fe^{3+}).

Железа (III) гидроксид полимальтозат показан для лечения латентного железодефицита и ЖДА. Этот препарат имеет несколько лекарственных форм, в частности форму жевательных таблеток, содержащих 400 мг железополимальтозного комплекса (100 мг элементарного железа), что позволяет пациенту принимать препарат по 1 таблетке 2 р./день с хорошим клиническим эффектом. Данное действие препарата обусловлено, во-первых, структурой комплекса, которая имеет железо (III) гидроксидное ядро и углеводную оболочку, что напоминает белок запаса железа — ферритин, и, во-вторых, контролируемой диссоциацией ионов железа из этого лекарственного комплекса. Помимо вышесказанного, полимальтозная оболочка обеспечивает стабильность и растворимость комплекса в достаточно широком диапазоне pH, что и определяет его терапевтическую эффективность и хорошую переносимость с последующим улучшением клинического состояния и качества жизни, что важно в старшем возрасте, особенно при невозможности устранения основной причины заболевания.

Адекватный ответ на терапию железосодержащими препаратами включает [37, 38]:

- ♦ увеличение количества ретикулоцитов через 7 дней;
- ♦ увеличение уровня гемоглобина на ≈ 2 г/дл через 1–2 нед. после начала приема препаратов железа;
- ♦ нормализацию содержания гемоглобина через 6–8 нед.

Следует обращать внимание на динамику эритроцитарных индексов, нормализация которых отражает адекватность терапии: средний объем эритроцита, среднее содержание гемоглобина в эритроците, среднюю концен-

трацию гемоглобина в эритроците. Анализы периферической крови проводят 1 раз в 1–2 нед. в начале лечения, а затем 1 раз в 2–4 нед.

Поскольку не вполне корректно расценивать любое снижение гемоглобина ниже нормы у больных ХСН как анемию, то у большинства больных ХСН, помимо истинной анемии, может быть диагностирована и гемодилуция [39, 40], лечение которой должно фокусироваться на коррекции дозы диуретиков. Очевидно, что стратегия лечения возрастной категории пациентов, помимо патогенетической терапии анемии, предусматривает воздействие на нейрогуморальную активацию — применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов к ангиотензину II, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, бета-адреноблокаторов, а также петлевых диуретиков. Поскольку в развитии отеочного синдрома задействованы сложные нейрогуморальные механизмы, бездумная дегидратация вызывает побочные эффекты и рикошетную задержку жидкости, что может приводить к необоснованной терапии.

Блокирование гепсидина может быть эффективной терапевтической стратегией, особенно в отношении функционального железодефицита. Как перспективные меры могут рассматриваться прямая блокада экспрессии гепсидина с помощью анти-гепсидин-1-олигопептида (lexaptetid), подавление активности гепсидина с помощью препаратов человеческих антител к гепсидину, блокирование передачи сигнала с гепсидина с помощью низкомолекулярного ингибитора (LDN-193189) или неантикоагулянтные гепарины. Спиринолактон, обычно используемый в качестве основного лекарственного средства у пациентов с сердечной недостаточностью, подавляет экспрессию гепсидина у мышей [41, 42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анемия и дефицит железа являются часто встречающимися сопутствующими ХСН состояниями у лиц пожилого возраста. Дефицит железа как на фоне анемии, так и независимо от анемии может ухудшать течение ХСН и заболеваний, лежащих в основе ее развития, снижать качество жизни, физическую активность пациентов и увеличивать риск неблагоприятных событий. Принципиально важным является скрининг дефицита железа у всех пациентов с ХСН, особенно при впервые возникшей, а при постановке диагноза ЖДА решающее значение имеют данные лабораторных исследований — подтверждение факта анемии и дефицита железа. На сегодняшний день однозначных рекомендаций по лечению пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и анемией не существует. В связи с этим необходимо выявлять и корректировать причины дефицита железа у пациентов с ХСН, воздействовать на нейрогуморальную активацию и разумно подходить к лечению отеочного синдрома. Требуется тесное сотрудничество нефрологов, кардиологов, терапевтов для эффективной коррекции терапии ХСН и анемии в соответствии с современными достижениями и требованиями. Только в условиях активного регулярного наблюдения возможно улучшить качество и увеличить продолжительность жизни больным ХСН.

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

Гендерные и возрастные особенности статуса витамина D (25(OH)D) в России

Д.Б.н. Т.М. Желтикова¹, Д.Г. Денисов², д.м.н. М.А. Мокроносова¹

¹ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва

²ООО «НПФ «ХЕЛИКС», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить гендерные и возрастные особенности статуса витамина D среди населения Российской Федерации.

Материал и методы: исследование проводили с сентября 2014 г. по июнь 2018 г. Исследован 104 321 образец сыворотки, взятый у пациентов (женщин — 80 738 (77,4%), мужчин — 23 583 (22,6%)) из 105 городов РФ. Для определения концентрации кальцидиола 25(OH)D в сыворотке крови использовали электрохемилюминесцентный метод. Анализ проводили на автоматическом анализаторе Cobas 6000 (Швейцария).

Результаты исследования: концентрация кальцидиола была существенно выше нормы и достигала $60,45 \pm 2,1$ нг/мл только в группе детей до 12 мес. У детей в возрасте после 1 года значения 25(OH)D в сыворотке крови достоверно снижались, но оставались в пределах нормы и составляли в среднем $40,79 \pm 0,79$ нг/мл. Во всех остальных возрастных группах концентрация кальцидиола была ниже рекомендуемой нормы. Наиболее редко выявляли пациентов с концентрацией кальцидиола меньше 30 нг/мл среди детей до 1 года — 13,9%. В возрасте от 1 года до 3 лет частота выявления пациентов с недостаточностью 25(OH)D в крови увеличивалась в 2,5 раза и достигала 34,6%. Среди пациентов в возрасте от 8 до 14 лет и от 15 до 20 лет недостаточность 25(OH)D была зарегистрирована у 76,0 и 79,9% соответственно. Средняя концентрация кальцидиола в сыворотке крови мужчин и женщин статистически достоверно различалась только в критической возрастной группе от 18 до 35 лет, у женщин она была выше, хотя и не превышала $27,15 \pm 0,35$ нг/мл.

Заключение: результаты исследования свидетельствуют, что как концентрация, так и частота выявления дефицита/недостаточности 25(OH)D в крови зависела от возраста пациента, в некоторых возрастных группах — от пола.

Ключевые слова: витамин D, кальцидиол (25(OH)D), гендерные и возрастные особенности статуса витамина D.

Для цитирования: Желтикова Т.М., Денисов Д.Г., Мокроносова М.А. Гендерные и возрастные особенности статуса витамина D (25(OH)D) в России. РМЖ. 2019;12:51–56.

ABSTRACT

Gender and age-related characteristics of vitamin D (25(OH)D) in Russia

T.M. Zheltikova¹, D.G. Denisov², M.A. Mokronosova¹

¹Scientific Research Institute of Vaccines and Serums named after I.I. Mechnikov, Moscow

²ООО "NPF HELIX" (Research and Production Company HELIX), Saint Petersburg

Aim: to assess gender and age-related characteristics of vitamin D among the population of the Russian Federation.

Patients and Methods: the study was conducted from September 2014 to June 2018. 104321 (one hundred four thousand three hundred twenty one) serums of patients from 105 cities of the Russian Federation were analyzed. Of them female: 80738, which was 77.4% and male — 23583 (22.6%). An electrochemiluminescence was conducted to determine the calcidiol 25(OH)D concentration in serum. The analysis was carried out on an automatic analyzer Cobas 6000 (Switzerland).

Results: calcidiol concentration was significantly higher than normal and reached 60.45 ± 2.1 ng/ml only in the infant group under 12 months. In children over 1 year of age, 25(OH)D values in serum significantly decreased, but remained within the normal range, and averaged 40.79 ± 0.79 ng/ml. In all other age groups, the calcidiol concentration was below the specified norm. The patients with calcidiol concentration of less than 30 ng/ml among children under 1 year — 13.9% — were most rarely detected. At the age of 1 to 3 years, the detection rate of patients with 25(OH)D deficiency in the blood increased by 2.5 times and reached 34.6%. Among patients aged 8 to 14 years and 15 to 20 years, 25(OH)D deficiency was reported in 76.0% and 79.9%, respectively. Calcidiol average concentration in the female and male serum statistically significantly differed only in the critical age group from 18 to 35 years and in women, it was higher, although it did not exceed 27.15 ± 0.35 ng/ml.

Conclusion: the study results indicate that both the concentration and the detection rate of 25(OH)D deficiency of in serum depended on the patient age and in some age groups — on gender.

Keywords: vitamin D, calcidiol (25(OH)D), gender and age-related characteristics of vitamin D.

For citation: Zheltikova T.M., Denisov D.G., Mokronosova M.A. Gender and age-related characteristics of vitamin D (25(OH)D) in Russia. RMJ. 2019;12:51–56.

ВВЕДЕНИЕ

Кальцидиол (25(OH)D — 25-гидроксивитамин D) является одним из важнейших метаболитов витамина D, а его концентрация в сыворотке представляет собой наиболее чувствительный маркер метаболизма витамина D в организме человека.

Сведения из разных географических регионов планеты свидетельствуют о том, что дефицит витамина D является всеобщей проблемой человечества независимо от широты места жительства, возраста, пола и расы. Кальцидиол имеет особенно важное физиологическое значение в определенных возрастных периодах, которые связаны с интен-

сивным потреблением кальция: до 3 лет, подростковый возраст, периоды беременности, лактации и постменопаузы у женщин, возраст после 60 лет. Также потребление кальция резко возрастает у спортсменов и лиц, имеющих тяжелые физические нагрузки. Вероятно, на свойство утилизации витамина D влияют индивидуальные особенности (например, активное функциональное и количественное состояние рецептора VDR), диетические пристрастия, вероисповедание (закрытая одежда), образ жизни и благосостояние, экспозиции УФО в течение года, профилактическое употребление витаминов. Россия представляет собой уникальную территорию по выявлению популяционных особенностей статуса витамина D в связи с многонациональным населением, различиями в религиозных конфессиях, большим диапазоном географической широты (экспозиция УФО), единым экономическим пространством, влияющими на особенности питания и фармакологическую коррекцию витамина D.

В соответствии с международными и национальными клиническими рекомендациями, дефицит витамина D определяется как концентрация 25(OH)D <20 нг/мл (50 нмоль/л), недостаточность — как концентрация 25(OH)D от 20 до 30 нг/мл (50–75 нмоль/л), адекватные уровни — 30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л). Рекомендуемые целевые значения 25(OH)D при коррекции дефицита витамина D — 30–60 нг/мл (75–150 нмоль/л) (уровень доказательности A I) [1–6].

Цель настоящего исследования: оценить гендерные и возрастные особенности статуса витамина D у населения Российской Федерации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Пациентов для исследования выбирали методом случайной выборки, независимо от сопутствующей коморбидности. Исследование проводили с сентября 2014 г. по июнь 2018 г. Исследован 104 321 образец сыворотки, взятый у пациентов (женщин — 80 738 (77,4%), мужчин — 23 583 (22,6%)) из 105 городов РФ. Возраст пациентов варьировал от нескольких месяцев до 81 года. В исследовании преобладали пациенты из возрастных групп от 21 до 45 лет и старше 45 лет, на долю которых приходилось 48,2 и 39,2% соответственно. На долю остальных возрастных групп приходилось от 1,2 до 3,2%. Распределение по возрастным группам представлено на рисунке 1.

Концентрацию кальцидиола в крови определяли электрохемилуминесцентным методом на автоматическом анализаторе Cobas 6000 (Швейцария). Данный метод сертифицирован по всем критериям программы стандартного выявления витамина D (Vitamin-D Standardization Certification Program (VDSCP)), принятой NIST [7].

Для статистической обработки материала были использованы программы Microsoft Excel 2010 и Statistica 6.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были проанализированы возрастные популяционные особенности концентрации 25(OH)D в образцах сыворотки крови 104 321 пациента из 105 городов России. На рисунке 2 представлены данные о средней концентрации кальцидиола в различных возрастных группах: до 12 мес.; от 1 года до 3 лет; от 4 до 7 лет; от 8 до 14 лет; от 21 года до 45 лет и старше 45 лет. Однако лишь в группе детей до 12 мес.

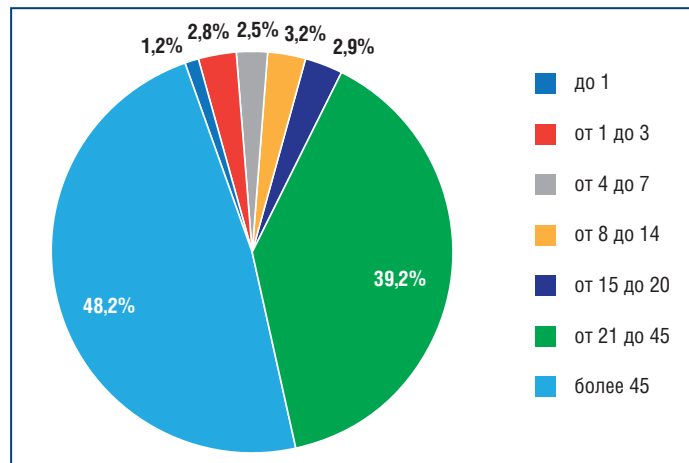


Рис. 1. Распределение пациентов по возрасту

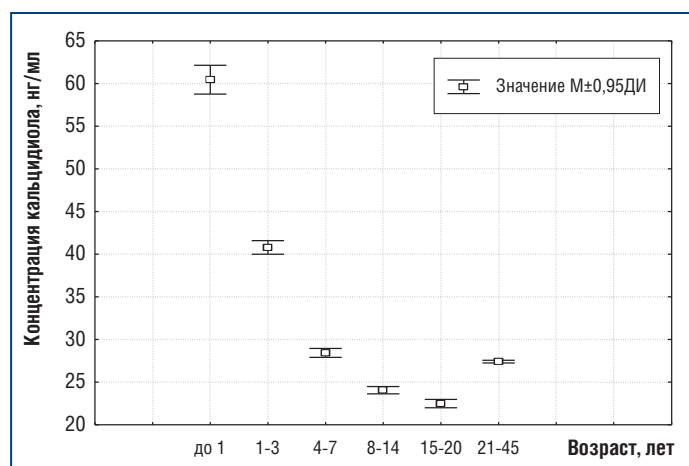


Рис. 2. Концентрация кальцидиола в сыворотке крови у пациентов разных возрастов (n=104 321)

средняя концентрация кальцидиола была нормальной и достигала $60,45 \pm 2,1$ нг/мл. У детей в возрасте после 1 года значения 25(OH)D в сыворотке крови достоверно снижались, но оставались в пределах нормы и составляли в среднем $40,79 \pm 0,79$ нг/мл. Закономерное снижение концентрации 25(OH)D в детской популяции в России продолжалось после 4 лет и в возрасте 4–7 лет она составляла $28,42 \pm 0,42$ нг/мл, что ниже нижней границы нормы (30 нг/мл). Далее после 8 лет концентрация кальцидиола продолжала снижаться и в группе детей от 8 до 14 лет и от 15 до 20 лет достигала самых низких значений — $24,03 \pm 0,15$ нг/мл и $22,49 \pm 0,11$ нг/мл соответственно. Концентрация кальцидиола вновь повышалась в возрастной группе от 21 года до 45 лет до $27,4 \pm 0,10$ нг/мл, однако до нижней границы нормальных значений так и не доходила.

Соотношение пациентов с выявленным дефицитом или недостаточностью концентрации 25(OH)D представлено в таблице 1.

Полученные данные свидетельствуют, что частота выявления как дефицита, так и недостаточности, так же как и средние концентрации кальцидиола, зависят от возраста пациента. Наиболее редко выявляли пациентов с концентрацией 25(OH)D ниже 30 нг/мл среди детей до 1 года — 13,9%. В возрасте от 1 года до 3 лет частота выявления пациентов с концентрацией в крови кальцидиола ниже нижней границы нормы увеличилась в 2,5 раза и достигала 34,6%. Наибольшее количество пациентов с такими низки-

Таблица 1. Число выявленных случаев дефицита и недостаточности концентрации 25(ОН)D в разных возрастных группах

| Возраст (лет) | Количество обследованных пациентов | Количество пациентов с дефицитом 25(ОН)D (<20 нг/мл) | | Количество пациентов с недостаточностью 25(ОН)D (20–30 нг/мл) | | Количество пациентов с концентрацией витамина D <30 нг/мл | |
|---------------|------------------------------------|--|------|---|------|---|------|
| | | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| До 12 мес. | 1256 | 63 | 5,0 | 111 | 8,8 | 174 | 13,9 |
| 1–3 | 2952 | 385 | 13,0 | 636 | 21,5 | 1021 | 34,6 |
| 4–7 | 2578 | 719 | 27,9 | 843 | 32,7 | 1562 | 60,6 |
| 8–14 | 3335 | 1368 | 41,0 | 1168 | 35,0 | 2536 | 76,0 |
| 15–20 | 3063 | 1545 | 50,4 | 901 | 29,4 | 2446 | 79,9 |
| 21–45 | 40 878 | 14 459 | 35,4 | 12 642 | 30,9 | 27 101 | 66,3 |
| >46 | 50 259 | 18 747 | 37,3 | 15 178 | 30,2 | 33 925 | 67,5 |

Таблица 2. Число выявленных случаев дефицита и недостаточности концентрации 25(ОН)D в зависимости от пола

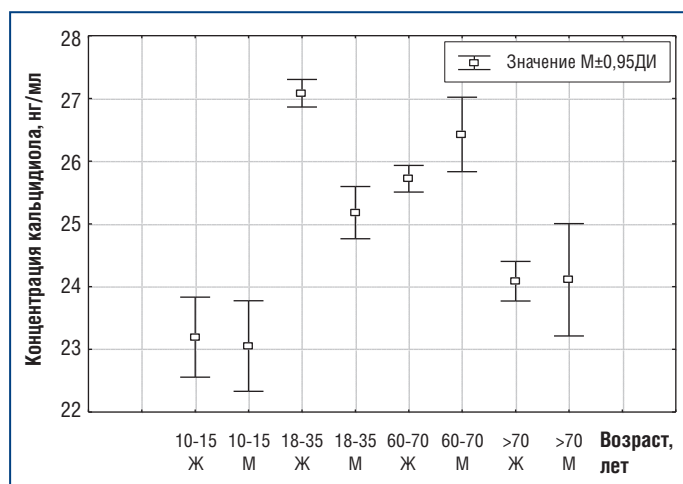
| Возраст (лет) | Количество обследованных пациентов | Количество пациентов с дефицитом 25(ОН)D (<20 нг/мл) | | Количество пациентов с недостаточностью 25(ОН)D (20–30 нг/мл) | | Количество пациентов с концентрацией витамина D <30 нг/мл | |
|---------------|------------------------------------|--|------|---|------|---|------|
| | | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| Женщины | 80 738 | 29 160 | 36,1 | 24 399 | 30,2 | 53 559 | 66,3 |
| Мужчины | 23 583 | 8128 | 34,5 | 7088 | 30,1 | 15 216 | 64,6 |

ми показателями выявляли среди пациентов от 8 до 14 лет и от 15 до 20 лет — на их долю приходилось 76,0 и 79,9% соответственно. В других возрастных группах на долю пациентов с концентрацией витамина D меньше 30 нг/мл приходилось 60,6–67,5% (табл. 1).

Средняя концентрация витамина D у женщин составляет $27,1 \pm 0,1$ нг/мл, а у мужчин — $28,25 \pm 0,2$ нг/мл. Были проанализированы гендерные особенности частоты выявления дефицита и недостаточности кальцидиола. Данные, представленные в таблице 2, свидетельствуют о том, что частота выявления как дефицита, так и недостаточности концентрации 25(ОН)D не связана с полом.

Средние концентрации кальцидиола в сыворотке крови у мужчин и женщин статистически достоверно различались только в возрастной группе от 18 до 35 лет (детородный возраст), причем средняя концентрация 25(ОН)D у женщин этой возрастной группы была выше, чем у мужчин, но все равно в целом по группе — ниже 30 нг/мл и не превышала $27,15 \pm 0,35$ нг/мл (рис. 3). Гендерные различия в данной группе, очевидно, связаны с обязательным назначением витамина D₃ беременным и кормящим женщинам.

Соотношение частоты выявления дефицита и недостаточности кальцидиола в зависимости как от пола, так и от возраста пациентов представлено в таблицах 3 и 4. Полученные данные свидетельствуют, что среди женщин и мужчин дефицит 25(ОН)D выявляли более чем у трети обследованных, доля их варьировала от 36,4 до 47,0% и существенно не различалась по возрастным группам и у мужчин, и у женщин. Частота выявления пациентов обоих полов с концентрацией кальцидиола ниже 30 нг/мл была еще выше и достигала 66,8–81,8%, также существенно не различаясь по возрастным группам у мужчин и женщин.

**Рис. 3.** Средняя концентрация кальцидиола в образцах сыворотки мужчин (М) и женщин (Ж) различных возрастных групп

монального и минерального профиля представляют большой интерес. Основные выводы масштабных эпидемиологических и популяционных исследований базируются, как правило, на результатах измерения концентрации активной формы кальциферола — кальцидиола (25(ОН)D), циркулирующего в крови. Кальцидиол представляет собой наиболее важный промежуточный белок, влияющий на концентрацию как циркулирующих, так и тканевых ионов Ca²⁺, который расценивают как один из ключевых гормонов, обеспечивающих гомеостаз организма в целом.

Ранее мы проанализировали климатогеографические и сезонные особенности синтеза витамина D у жителей России и пришли к выводу (как и другие отечественные и зарубежные исследователи), что уровень в крови 25(ОН)D не зависит от климатогеографического расположения населенного пункта, где проживают обследованные пациенты, но зависит от времени года, когда проводят

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Популяционные исследования статуса витамина D как одного из наиболее значимых маркеров гомеостаза, гор-

Таблица 3. Частота выявления дефицита и недостаточности концентрации 25(ОН)D в России у женщин разных возрастов

| Возраст (лет) | Количество обследованных пациентов | Количество пациенток с дефицитом 25(ОН)D (<20 нг/мл) | | Количество пациенток с недостаточностью 25(ОН)D (20–30 нг/мл) | | Количество пациенток с концентрацией витамина D <30 нг/мл | |
|---------------|------------------------------------|--|------|---|------|---|------|
| | | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| 10–15 | 1539 | 694 | 45,1 | 513 | 33,3 | 1207 | 78,4 |
| 18–35 | 20 255 | 7389 | 36,5 | 6133 | 30,3 | 13 522 | 66,8 |
| 60–70 | 15 399 | 5763 | 37,4 | 4704 | 30,5 | 10 467 | 67,9 |
| >70 | 7907 | 3526 | 44,6 | 2093 | 26,5 | 5619 | 71,1 |

Таблица 4. Частота выявления дефицита и недостаточности концентрации 25(ОН)D в России у мужчин разных возрастов

| Возраст (лет) | Количество обследованных пациентов | Количество пациентов с дефицитом 25(ОН)D (<20 нг/мл) | | Количество пациентов с недостаточностью 25(ОН)D (20–30 нг/мл) | | Количество пациентов с концентрацией витамина D <30 нг/мл | |
|---------------|------------------------------------|--|------|---|------|---|------|
| | | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| 10–15 | 1314 | 601 | 45,7 | 474 | 36,1 | 1075 | 81,8 |
| 18–35 | 5734 | 2372 | 41,4 | 1790 | 31,2 | 4162 | 72,6 |
| 60–70 | 2445 | 891 | 36,4 | 746 | 30,5 | 1637 | 66,9 |
| >70 | 1106 | 520 | 47,0 | 271 | 24,5 | 791 | 71,5 |

обследование. В этой статье мы анализируем особенности синтеза витамина D в зависимости от пола и возраста пациентов.

Результаты исследования свидетельствуют, что как концентрация, так и частота выявления дефицита и недостаточности 25(ОН)D в крови зависят от возраста пациента, а в некоторых возрастных группах — от пола. Наиболее высокая средняя концентрация кальцидиола, достигающая нормальных значений, была зарегистрирована у детей до 3 лет. Очевидно, это связано с обязательным назначением детям раннего возраста витамина D₃. Во всех остальных возрастных группах средняя концентрация кальцидиола была ниже 30 нг/мл. В группе пациентов детородного возраста от 18 до 35 лет концентрация 25(ОН)D была статистически достоверно выше у женщин. Очевидно, это влияние корректирующей терапии, назначаемой беременным и кормящим женщинам. Тем не менее уровень кальцидиола все равно не достигал хотя бы нижней границы рекомендуемой нормы — 30 нг/мл.

Концентрацию витамина D в крови меньше 30 нг/мл наиболее редко выявляли также в группе детей до 1 года; среди детей в возрасте 1–3 года частота выявления таких пациентов возрастала в 2,5 раза. В остальных возрастных группах, включая женщин в возрасте 18–35 лет, частота выявления пациентов с недостаточностью кальцидиола варьировала от 66,8 до 81,8% и в 4,8–5,9 раза превышала частоту выявления таких пациентов в возрасте до 1 года, в 1,9–2,4 раза — в возрасте 1–3 года. Наши результаты подтверждаются данными, полученными в ходе как российских, так и зарубежных исследований. Особое внимание в большинстве исследований уделяли определению уровня кальцидиола (25(ОН)D) в детских когортах, у беременных женщин и людей пожилого возраста [1–17]. Так, при обследовании 1230 детей в возрасте от 1 мес. до 3 лет из 11 различных городов России (Москва, Санкт-Петербург, Архангельск, Ставрополь, Казань, Екатеринбург, Новосибирск, Нарьян-Мар, Хабаровск, Благовещенск, Владивосток) было установлено, что у 66,1% детей выявлен либо

дефицит (24,4%), либо недостаточность (41,7%) витамина D. При этом частота выявления таких детей варьировала от 52,3% в Екатеринбурге до 87,9% во Владивостоке [8, 9]. Таким образом, полученные нами данные подтверждают выявленную закономерность.

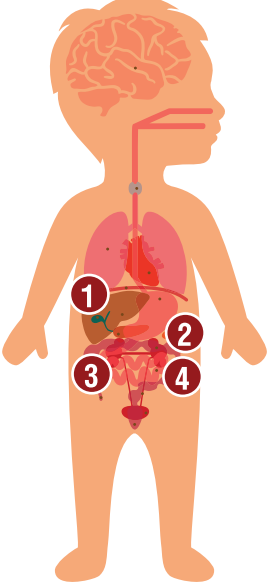
Исследования, проведенные в Архангельской области, где низкий уровень инсоляции, показали, что обеспеченность витамином D различных возрастных групп далеко не одинакова. Так, 45% детей в возрасте 0–3 года имели нормальную концентрацию 25(ОН)D. Во всех остальных возрастных группах (новорожденные, дети 6–7 и 13–15 лет, студенты, матери, родившие детей) гораздо реже были зарегистрированы пациенты с нормальным уровнем кальцидиола: от 1% (подростки 13–15 лет) до 35% (матери) [10]. При обследовании 171 ребенка в возрасте от 1 мес. до 3 лет, проживавших в Казани, было выявлено, что средние значения 25(ОН)D составили 18,2±1,0 нг/мл. Это значительно ниже, чем в нашем исследовании, в котором дети в возрасте до 12 мес. имеют среднюю концентрацию 25(ОН)D 60, 45±2,1 нг/мл, а дети от 1 года до 3 лет — 40,79±0,79 нг/мл. При этом лишь у 14,8% детей в Казани выявлены нормативные показатели 25(ОН)D. Это также значительно ниже, чем в нашем исследовании, в котором 86,1% детей в возрасте до 12 мес. и 65,4% детей в возрасте от 1 года до 3 лет имели нормативные показатели кальцидиола. Из 138 детей в возрасте от 6 до 18 лет только у 11,2% уровень 25(ОН)D в зимнее время соответствовал нормальным значениям, тогда как 88,8 и 24,0% детей соответственно имели сниженный уровень или дефицит кальцидиола [11]. Наши данные были несколько выше, что, возможно, связано с тем, что кровь на кальцидиол у детей брали круглый год. В Екатеринбурге у 49,2% детей первых 3 лет жизни выявлены дефицит/недостаточность витамина D. При этом зарегистрировано нарастание риска развития дефицита/недостаточности витамина D к 3-летнему возрасту. Однако при грудном вскармливании отмечено положительное влияние на обеспеченность витамином D [12]. В Благовещенске были обследованы 339 жителей, из них 129 детей первых 3 лет жизни, 90 детей

ДЕФИЦИТ ЛИЗОСОМНОЙ КИСЛОЙ ЛИПАЗЫ (ДЛКЛ)

Инfantильная форма (болезнь Вольмана)

Быстро прогрессирующее наследственное заболевание детей первых месяцев жизни, ассоциированное со 100% летальностью в отсутствие своевременно назначенной патогенетической терапии^{1,3}

ИСКЛЮЧИТЕ ДЛКЛ!⁴



1 ПЕЧЕНЬ^{2,3}

- Гепатомегалия
- Повышение АЛТ/АСТ
- Печеночная недостаточность

2 СЕЛЕЗЕНКА^{2,3}

- Спленомегалия
- Анемия
- Тромбоцитопения

3 ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ³

- Нарушение вскармливания
- Срыгивание, рвота
- Диарея

4 НАДПОЧЕЧНИКИ³

- Кальцификация надпочечников

ДРУГОЕ⁴

- Задержка физического развития, потеря веса
- Лихорадка

ЕСЛИ У МЛАДЕНЦА ВЫЯВЛЕННЫ:

- Гепато/спленомегалия
- Срыгивания/рвота/диарея
- Задержка физического развития, потеря веса
- Синдром цитолиза +/- холестаза
- Лихорадка неясного генеза
- Повышение ЛДГ
- Повышение ферритина
- Увеличение и кальцификаты надпочечников
- Печеночная недостаточность
- Возможно повышение холестерина



Определите активность лизосомной кислой липазы в сухих пятнах крови!

По вопросам лабораторной диагностики обращайтесь по телефону

8-800-301-06-51

дошкольного возраста (3–6 лет), 60 подростков (15–17 лет) и 60 взрослых (беременных женщин) в возрасте 18–40 лет. Средний уровень кальцидиола был самым высоким у детей до 1 года — $36,14 \pm 4,3$ нг/мл, самый низкий — в 2–3-летнем возрасте ($19,31 \pm 14,68$ нг/мл), у беременных женщин достигал $27,75 \pm 0,18$ нг/мл, при этом оставаясь ниже нормальных значений [13]. Результаты близки к данным, полученным нами, кроме группы детей в возрасте 1–3 года, у которых средний уровень кальцидиола достигал $40,79 \pm 0,79$ нг/мл. В Санкт-Петербурге проведено ретроспективное когортное исследование при участии 506 пациентов 65 лет и старше. У людей старше 65 лет средний уровень 25(OH)D составлял 20,9 нг/мл ($2,3$ – $70,5$ нг/мл). При этом 50% лиц имели дефицит кальцидиола, а 36% — недостаток [14]. В ходе еще одного исследования в Санкт-Петербурге при обследовании 209 пациентов, возраст которых варьировал от 71 до 91 года, не принимавших препараты витамина D в течение предыдущих 6 мес., установлено, что тяжелый дефицит 25(OH)D выявлен у 9,6% (20/209) обследованных, дефицит — у 66,0% (138/209), а недостаточность — у 24,4% (51/209) [15]. Эти данные сопоставимы с нашими результатами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в каком бы климатогеографическом регионе Российской Федерации ни проводили исследования статуса витамина D, во всех возрастных группах регистрировали серьезный дефицит/недостаточность 25(OH)D у половины (а часто и более) обследованных пациентов.

Как концентрация, так и частота выявления дефицита и недостаточности 25(OH)D в крови зависит от возраста пациента, в некоторых возрастных группах — от пола.

Литература

1. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. Проблемы эндокринологии. 2016;62(4):60–84. [Pigarova E.A., Rozhinskaya L. Ya., Belaya J.E. et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. Problems of endocrinology. 2016;62(4):60–84 (in Russ.).]
2. Pludowski P., Holick M.F., Grant W.B. et al. Vitamin D supplementation guidelines. J Steroid Biochem Mol Biol. 2018;175:125–135. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2017.01.021.
3. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. Nat Rev Endocrinol. 2017;13(8):466–479. DOI: 10.1038/nrendo.2017.31.
4. Randev S., Kumar P., Guglani V. Vitamin D Supplementation in Childhood — A Review of Guidelines Indian J Pediatr. 2018;85(3):194–201. DOI: 10.1007/s12098-017-2476-0.
5. Роль витамина D в формировании здоровья ребенка. Национальная программа по обеспеченности витамином D. Обзор симпозиума. Эксперты: Громова О.А., Мальцев С.В., Захарова И.Н., Намазова-Баранова Л.С. Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.). 2015;1:5–13. [The role of vitamin D in the formation of child health. The National Program of vitamin D promotion. Experts: Gromova O.A., Maltsev S.V., Zakharova I.N., Namazova-Baranova L.S. Symposium overview. Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.). 2015;1:5–13 (in Russ.).]
6. Norman A.W. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. Am J Clin. Nutr. 2008;88(2):491–499. DOI: 10.1093/ajcn/88.2.491S.
7. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Курьянинова В.А. и др. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» (обзор основных положений документа). Медицинский оппонент. 2018;1:30–37. [Zakharova I.N., Klimov L. Ya., Kuryaninova V.A. et al. National program “Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction” (review of the main provisions of the document). Medical opponent. 2018;1:30–37 (in Russ.).]

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



28-29 апреля 2020г.

Х Юбилейный Всероссийский конгресс с международным участием «МЕДИЦИНА ДЛЯ СПОРТА 2020»

Мэрия г. Москвы, Новый Арбат, д.36/9

Документация по данному учебному мероприятию представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО. Регистрация на сайте обязательна www.expdata.info

В рамках конгресса будет работать выставочная экспозиция.

Оргкомитет:

Тел.: (495) 617-36-43/44; Факс: (495) 617-36-79;

Web-site: www.expdata.info; E-mail: o.komitet@bk.ru



РАСМИРБИ

Современные подходы к оптимизации лекарственной терапии острой респираторной инфекции у детей

К.м.н. Е.В. Каннер¹, к.м.н. С.В. Николаева¹, к.м.н. Ю.Н. Хлыповка^{1,2}, Н.М. Лапкин³, И.Д. Каннер⁴

¹ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

²ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой», Москва

³ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль

⁴ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва

РЕЗЮМЕ

Острая респираторная инфекция (ОРИ) у детей остается важнейшей проблемой в педиатрии в первую очередь ввиду ее распространенности и частоты. В каждой клинической ситуации и у каждого пациента в случае заболевания ОРИ или гриппом целесообразно использовать лекарственные препараты, сокращающие длительность заболевания и облегчающие его течение. В статье рассматриваются возможности терапии детей с ОРИ, которые по-прежнему занимают лидирующие позиции в структуре инфекционной патологии детского возраста. Основным этиологическим фактором ОРИ являются вирусы. Ведущими клиническими симптомами ОРИ являются: повышение температуры, головная боль, гиперемия зева, насморк, кашель, конъюнктивит, увеличение регионарных лимфоузлов. Нередко к традиционной клинической картине присоединяются симптомы поражения пищеварительной системы в виде абдоминальных болей, диспепсии и диареи. Представлено комплексное лечение пациентов с ОРИ, включающее при необходимости противовирусные препараты. Однако возможности применения противовирусных препаратов у детей часто ограничены из-за вероятного токсического действия. В этом случае целесообразно использовать комплексный гомеопатический препарат *Оциллококцидум*[®], клиническая эффективность и безопасность которого доказаны в многочисленных российских и зарубежных исследованиях.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, дети, вирусы, микст-инфекция.

Для цитирования: Каннер Е.В., Николаева С.В., Хлыповка Ю.Н. и др. Современные подходы к оптимизации лекарственной терапии острой респираторной инфекции у детей. РМЖ. 2019;12:57–60.

ABSTRACT

Modern methods for therapy optimization in acute respiratory infection in children

E.V. Kanner¹, S.V. Nikolaeva¹, Yu.N. Chlypovka^{1,2}, N.M. Lapkin³, I.D. Kanner⁴

¹Central Research Institute of Epidemiology, Moscow

²Central Clinical Hospital, Moscow

³Yaroslavl State Medical University

⁴Lomonosov Moscow State University

Acute respiratory infection (ARI) in children remains a major problem in Pediatrics, primarily due to its prevalence and incidence. It is advisable to use medicinal products aimed at reducing the disease duration and its course alleviation in each clinical case and each patient with ARI or influenza. The article considers the therapy possibilities of ARI in children, which still occupy a leading position in the structure of infectious pediatric pathology. The main etiological ARI factor is viruses. The authors present the leading clinical signs of ARI: body temperature rise, headache, pharyngeal hyperemia, runny nose, cough, conjunctivitis, regional lymph nodes enlargement. Commonly, the traditional clinical picture is accompanied by signs of digestive disorder in the form of abdominal pain, dyspepsia and diarrhea. The treatment of patients with ARI (which should be comprehensive and include antiviral drugs where necessary) is presented. However, children have age restrictions on the use of antiviral drugs, commonly due to possible toxic effects. In this case, it is advisable to use a complex homeopathic preparation *Oscillocoquinum*[®], the clinical efficacy and safety of which has been proven in numerous Russian and foreign studies.

Keywords: acute respiratory infections, children, viruses, concurrent infection.

For citation: Kanner E.V., Nikolaeva S.V., Chlypovka Yu.N. et al. Modern methods for therapy optimization in acute respiratory infection in children. RMJ. 2019;12:57–60.

ВВЕДЕНИЕ

Острая респираторная инфекция (ОРИ) у детей остается важнейшей проблемой в педиатрии в первую очередь ввиду ее распространенности и частоты. По данным Роспотребнадзора, ежегодная заболеваемость острыми инфекциями верхних дыхательных путей у детей составляет

около 80 000 на 100 000 населения [1]. Чаще ОРИ болеют дети в возрасте 1–2 лет — 112 981,86 на 100 000 населения и 3–6 лет — 106 996,16 на 100 000 населения [2]. Несмотря на усилия медицинского сообщества, заболеваемость ОРИ не снижается, приобретая в зимнее время характер эпидемии [3–5].

По причине высокой контагиозности вирусов, скорости и массовости поражения, выраженной изменчивости антигенных свойств вирусов, появления все новых серотипов вируса, быстро развивающейся устойчивости к препаратам специфическая профилактика ОРИ практически невозможна. В связи с этим наиболее актуальными остаются средства неспецифической профилактики ОРИ, ведущими из которых являются рациональное сбалансированное питание, профилактический прием пробиотиков [6–9], а при выборе тактики оптимального лечения пациентов с ОРИ специалисты в своей клинической практике должны использовать действенные препараты с минимальным количеством побочных эффектов и отдаленных последствий.

Этиология ОРИ у детей на современном этапе

Основными возбудителями ОРИ являются вирусы, чаще всего вирусы гриппа, респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), вирусы парагриппа, аденовирусы, риновирусы и др. [10] — всего более 200 различных вирусов.

Использование методов молекулярной диагностики позволило установить, что не всегда мы имеем дело только с одним возбудителем, сегодня все чаще в различных комбинациях регистрируются микст-инфекции: в 10,2–69,79% случаев. При этом 2 вируса являются этиологическими агентами ОРИ в 13,3–36,36% случаев, 3 вируса — в 1,7–16,1%, 4 и более вирусов — в 0,2–9,5% случаев [11–13]. Наиболее часто возбудителями микст-инфекций выступают риновирусы, а наиболее частым сочетанием — риновирус + РСВ [11]. Еще одной особенностью респираторных инфекций сегодня является отсутствие разницы в клинической картине моно- и микст-вирусных инфекций, т. е. отсутствие клинической специфичности вирусных инфекций [12]. Однако в 5–10% случаев имеет место развитие бактериальных или вирусно-бактериальных респираторных инфекций вследствие изменения микробиоты респираторного тракта, нарушения мукозальной защиты (мукоцилиарный клиренс, MALT) и суперинфицирования бактериальными патогенами [14, 15].

Иммунная система слизистых оболочек, клиническая картина ОРИ

Слизистые респираторного тракта постоянно подвергаются воздействию разнообразных чужеродных веществ, аллергенов и микроорганизмов. Барьерная функция слизистых заключается в предотвращении фиксации и проникновения патогенов во внутреннюю среду организма человека за счет механической защиты, факторов врожденного иммунитета (в т. ч. Toll-подобных рецепторов — TLR), цитокиновой системы, лизоцима, факторов адаптивного иммунитета (иммуноглобулины, иммунокомпетентные клетки) (рис. 1).

Комплекс перечисленных механизмов обеспечивает колонизационную резистентность слизистых — первую линию защиты хозяина от инфекционных агентов (рис. 2) с запуском каскада провоспалительных реакций, направленных в конечном счете на блокирование жизнедеятельности, дезинтеграцию и удаление патогена из организма [16–18]. На рис. 2 на примере респираторно-синцитиальной инфекции представлен каскад процессов, возни-

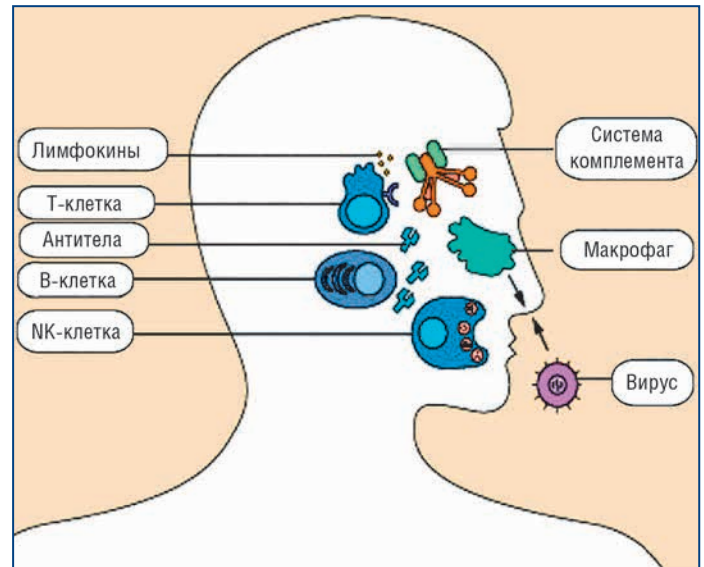


Рис. 1. Клетки иммунной системы [18]

кающих во время репликации вируса, который распознается эпителиальными клетками дыхательных путей через соответствующие рецепторы. Это запускает высвобождение ранних медиаторов воспаления (интерферонов (IFN), фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и хемокинов (например, CXCL8 и CXCL11). РСВ также может инфицировать дендритные клетки, которые переносят вирусные антигены в регионарные лимфатические узлы. Происходит презентация вирусных антигенов CD4+ Т-лимфоцитам, и праймированные Т-клетки активируют В-лимфоциты и CD8+ Т-клетки. Все они мигрируют обратно в инфицированный эпителий с дальнейшим высвобождением медиаторов и привлечением дополнительных воспалительных клеток, включая PMNs и мононуклеарные клетки [19, 20].

Следует помнить, что существует тесная взаимосвязь между пищеварительным и респираторным трактом, обусловленная их общим эмбриональным происхождением; их слизистые имеют контакт с внешней средой и осуществляют функцию первичной защиты от чужеродных патогенов, играя ключевую роль во врожденном и приобретенном иммунитете. В исследованиях продемонстрировано, что активация слизистой одного отдела ведет к повышению защитной функции слизистой другого отдела, инфицирование вирусом ведет к появлению вирусспецифических иммуноглобулинов в секрете слизистых другого отдела [21].

Стоит отметить, что у детей, склонных к респираторной вирусной инфекции, получающих антибиотики, имеется недостаточность по ряду факторов иммунитета, обусловленная изменениями в микробиоценозе желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Защитная роль кишечной микрофлоры связана с продукцией бактериоцинов, подкислением окружающей среды, образованием биопленки, конкуренцией с патогенами за питательные и ростовые факторы, регенерацией слизистых оболочек, стимуляцией синтеза секреторных иммуноглобулинов, способствующих нейтрализации вирусов [22, 23].

Ведущими синдромами ОРИ являются катаральный и гипертермический, однако нередко к традиционной клинической картине присоединяются симптомы поражения пищеварительной системы в виде абдоминальных болей,

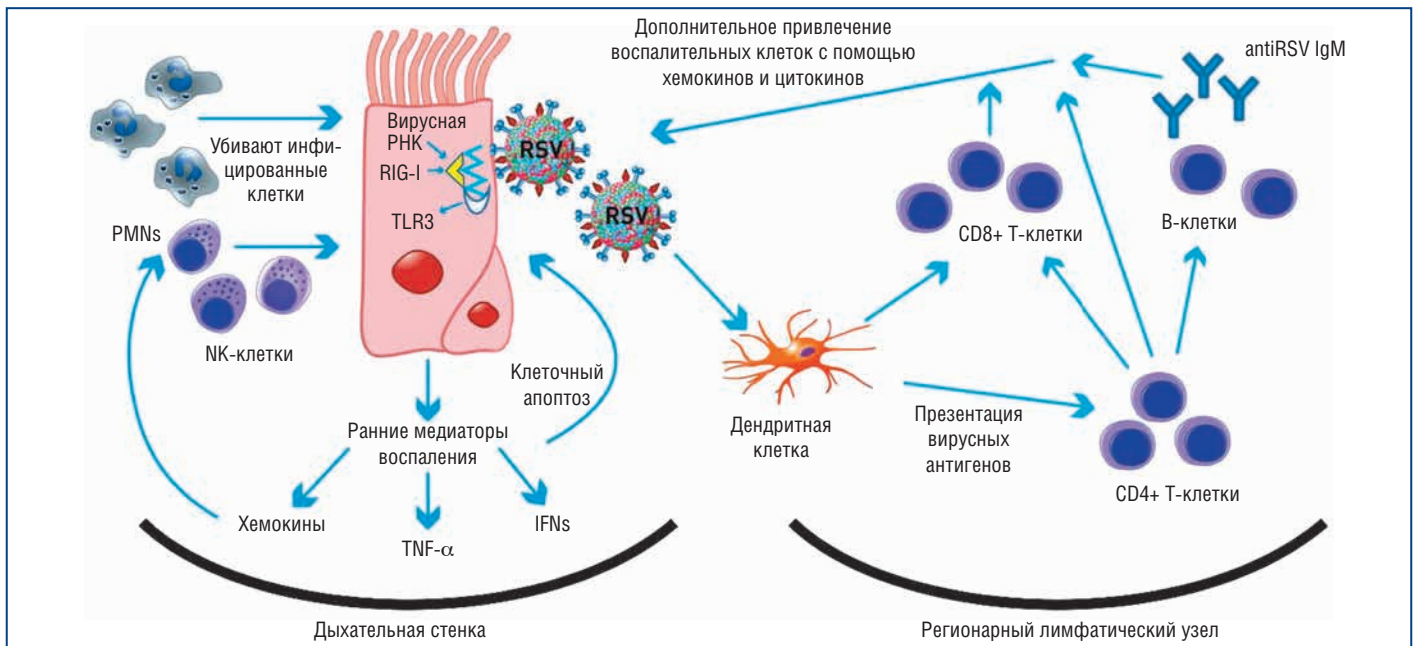


Рис. 2. Развитие воспалительного процесса в ответ на инфицирование РСВ [19, 20]

RSV – РСВ; RIG-I – внутриклеточные рецепторы опознавания паттерна, участвующие в распознавании вирусов системой врожденного иммунитета организма; TLR3 – толл-подобный рецептор 3; PMNs – полиморфноядерные лейкоциты; TNF-α – фактор некроза опухоли альфа; IFNs – интерфероны; NK-клетки – натуральные киллеры; antiRSV IgM – специфический иммуноглобулин М к РСВ

диспепсии и диареи [24–27]. Это может быть обусловлено несколькими причинами: особенностями возбудителя, сочетанным инфицированием агентами, тропными к дыхательной системе и ЖКТ, а также побочным действием лекарственных средств, используемых в терапии ОРВИ [28–30].

Присоединение бактериальной инфекции усиливает тяжесть заболевания, сопровождается длительной (более 3 дней) фебрильной лихорадкой, появлением гнойного налета и слизисто-гнойного или гнойного отделяемого из носа, выраженной интоксикацией, а также затяжным характером болезни [31].

Лечение ОРВИ

Лечение ОРВИ должно быть комплексным и включать: противовирусные этиотропные препараты; патогенетическую терапию; симптоматическую терапию; средства, усиливающие противовирусный и антибактериальный иммунный ответ; в случае развития бактериальных осложнений — антибактериальные средства. В лечении ОРВИ и гриппа используют 4 группы противовирусных средств: 1) этиотропные препараты; 2) препараты интерферона; 3) индукторы интерферона; 4) гомеопатические препараты. Поскольку ОРВИ — это широко распространенные заболевания, затрагивающие ежегодно миллионы людей, то любое лекарственное средство, сокращающее продолжительность ОРВИ и период возобновления работоспособности, чрезвычайно важно и имеет социально значимый эффект.

В детском возрасте применение большинства противовирусных препаратов ограничено из-за их узкой специфичности, токсичности и риска побочных реакций, кроме того, терапию необходимо начинать не позднее 24–48 ч от начала болезни. Поэтому при лечении детей с ОРВИ целесообразно применять пероральные гомеопатические лекарственные средства, имеющие доказанную эффективность, обладающие противовирусным и иммуномодулирующим

действием и не оказывающие известных побочных действий на детский организм.

К таким гомеопатическим лекарственным средствам с доказанной противовирусной активностью относится Оциллококцинум®, более 70 лет применяемый в Европе. В России препарат рекомендован для профилактики и лечения гриппа и вирусных респираторных заболеваний [32]. Показаниями к применению являются грипп и простудные заболевания, противопоказанием служит повышенная индивидуальная чувствительность к отдельным компонентам препарата.

По данным литературы, Оциллококцинум® в целом ряде исследований показал эффективность при лечении детей с ОРВИ. В систематическом Кохрейновском обзоре 2015 г., в который были включены 6 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований применения Оциллококцинум® у взрослых и детей [33], отмечено, что он способствует быстрому купированию симптомов ОРВИ и гриппа и сокращает длительность заболевания. Положительный эффект Оциллококцинум® проявляется за счет его влияния на иммунитет: повышается фагоцитарный индекс, стимулируется выработка секреторного IgA, повышаются уровни IL-4, IL-10, IL-12, индуцированных α-ИНФ и γ-ИНФ, нормализуется выработка IL-8, TNF-α. При изучении культуры клеток обнаружено, что Оциллококцинум® не обладает аллергизирующими и иммунотоксическими свойствами [34, 35].

Результаты отечественных исследований также свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности Оциллококцинум®. В исследовании, проведенном в 2015 г., приняла участие 259 детей в возрасте 6–12 лет с легким и среднетяжелым течением гриппа и ОРВИ, не привитых против гриппа. В течение 4 дней дети 1-й основной группы (n=102) принимали Оциллококцинум®, и, при необходимости, симптоматическую терапию, дети 2-й основной группы (n=100) 4 дня принимали Кагоцел® и, при необходимости, симптоматическую терапию, дети 3-й, контрольной группы (n=57) принимали симптома-

тическую терапию. Длительность наблюдения составила 7 дней. У детей 1-й и 2-й групп к 4-му дню лечения достоверно снижалась выраженность симптомов ($p < 0,05$), которые полностью купировались к 7-му дню (0 баллов в обеих группах). У детей группы контроля сроки выздоровления были продолжительнее ($p < 0,001$), а число осложнений — намного больше, чем в 1-й и 2-й группах (7,9% против 22,8%, $p < 0,001$). У детей 1-й основной группы положительная динамика в нормализации состояния была наиболее выраженной: симптомы интоксикации исчезали к 4-му дню лечения, катаральные симптомы уменьшались на 2–4-й день лечения. Не было ни одного случая развития нежелательных явлений и отказа от лечения [36].

В исследовании, проведенном в 2018 г., под наблюдением находились 140 детей в возрасте от 1 года до 14 лет с легким и среднетяжелым течением острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Из них 80 детей (1-я группа) получали Оциллококцидум®, 60 детей (2-я группа) — симптоматическую терапию. Продолжительность наблюдения составила 7–10 дней. У детей 1-й группы длительность заболевания была меньше, побочных эффектов и аллергических реакций не наблюдалось. Применение Оциллококцидум® в первые часы ОРВИ уменьшало длительность заболевания, способствовало его более легкому течению, снижало необходимость применения антибиотиков [37].

В исследовании, проведенном в 2018 г. с участием 70 детей, госпитализированных со средней степенью тяжести ОРВИ и гриппа, отмечено достоверно более быстрое купирование отдельных симптомов интоксикационного и катарального синдромов при применении Оциллококцидум® по сравнению с группой, получавшей стандартную терапию без Оциллококцидум®. Выявлен отчетливый противовирусный эффект препарата: в основной группе на 4-е сут заболевания вирус элиминировался в 91,4% случаев (в группе сравнения — в 60% случаев, $p < 0,05$). Кроме того, было доказано, что при применении препарата снижалась частота осложнений в 1,5 раза (24,3% против 36,7% в группе сравнения). Достоверно снизилось количество койко-дней в группе детей, получавших Оциллококцидум® ($5,4 \pm 1,1$ против $7,2 \pm 1,6$ в группе сравнения, $p < 0,05$) [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при заболевании детей ОРВИ или гриппом целесообразно использовать лекарственные препараты, сокращающие длительность заболевания и облегчающие его течение. При этом необходимо учитывать все потенциальные риски и возможный исход, поскольку любое фармакологическое вмешательство оправдано только в том случае, если его потенциальная польза превышает риски. Гомеопатический препарат Оциллококцидум® отвечает требованиям эффективности и безопасности при применении у детей с ОРВИ, что было показано в многочисленных российских и зарубежных исследованиях.

Благодарность

Публикация осуществлена при поддержке компании «Буарон» в соответствии с внутренней политикой и действующим законодательством РФ. «Буарон», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за ее содержание, а также за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение компании «Буарон» может отличаться от мнения автора и редакции.

Литература

1. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь — декабрь 2018 г. (Электронный ресурс). URL: <https://www.rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/> (дата обращения: 16.12.2019). [The Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being. Infectious morbidity in the Russian Federation for January–December 2018 (Electronic resource). URL: <https://www.rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/> (access date: 12.16.2019) (in Russ.).]
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2018. (Электронный ресурс). URL: https://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/798/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-sanitarno_epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-rossiyskoy-federatsii-v-2018-godu.pdf (дата обращения: 16.12.2019). [On the state of the sanitary-epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2017: State report. M.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 2018. (Electronic resource). URL: https://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/798/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-sanitarno_epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-rossiyskoy-federatsii-v-2018-godu.pdf (access date: 12.16.2019).]
3. Antigenic and genetic characteristics of influenza A (H5N1) and influenza A (H9N2) viruses and candidate vaccine viruses developed for potential use in human vaccines. Global Alert and Response (GAR). Geneva, WHO 2010. (Electronic resource). URL: http://www.who.int/influenza/resources/documents/201009_H5N9_Vaccine_Virus_Update.pdf (access date: 12.16.2019).
4. Global Influenza Surveillance Network. Contribute to reducing death and disease due to annual influenza epidemics and prepare for the next influenza pandemic. Global Alert and Response (GAR). WHO; 2011.
5. Meeting of the WHO working group on polymerase chain reaction protocols for detecting subtype influenza A viruses. Geneva, June 2010. Weekly Epidemiological Record (WER). 2010;85(46):453–460
6. Дракина С.А., Перевощикова Н.К. Питание как фактор адаптации детей ясельного возраста к детскому образовательному учреждению. Мать и дитя в Кузбассе. 2017;4(71):9–16. [Drakina S.A., Perevoshchikova N.K. Nutrition as a factor of adaptation of toddlers to children's educational institution. Mother and Baby in Kuzbass. 2017;4(71):9–16 (in Russ.).]
7. Старцева С.Е., Красавина Н.А. Повторные ОРВИ и питание у детей дошкольного возраста — есть ли связь между ними? Пермский медицинский журнал. 2017;34(5):95–101. [Startseva S.E., Krasavina N.A. Re ORVI and nutrition in preschool children is there a connection between them? Perm Medical Journal. 2017;34(5):95–101 (in Russ.).]
8. Лифшиц К., Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Влияние кишечного микробиома в норме и патологии на здоровье человека. Медицинский совет. 2017;1:155–159. [Lifshits K., Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A. The effect of intestinal microbiome in normal and pathological conditions on human health. Medical Council. 2017;1:155–159 (in Russ.).]
9. Дракина С.А., Перевощикова Н.К., Мурагова Р.Н., Нурмехамитова Н.В. Пробиотики как средство профилактики ОРВИ у детей раннего возраста. Мать и дитя в Кузбассе. 2019;2(77):40–46. [Drakina S.A., Perevoshchikova N.K., Muratova R.N., Nurmekhamitova N.V. Probiotics as a means of prophylaxis of acute respiratory infections in young children. Mother and Baby in Kuzbass. 2019;2(77):40–46 (in Russ.).]
10. Горелов А.В., Швец Е.Ю., Кондратьева Т.Ю. и др. Клинические особенности боксавирусной инфекции у детей. Инфекционные болезни. 2008;6(4):11–16. [Gorelov A.V., Shvets E. Yu., Kondratyeva T. Yu. et al. Clinical peculiarities of bocavirus infection in children. Infectious diseases. 2008;6(4):11–16 (in Russ.).]
11. Appak Ö., Duman M., Belet N., Sayiner A.A. Viral respiratory infections diagnosed by multiplex polymerase chain reaction in pediatric patients. J Med Virol. 2019;91(5):731–737.
12. Martínez-Roig A., Salvadó M., CaballeroRabasco M.A. et al. Viral coinfection in childhood respiratory tract infections. Bronconeumol. 2015;51(1):5–9. DOI: 10.1016/j.arbr.2014.11.020.
13. Fillatre A., François C., Segard C. et al. Epidemiology and seasonality of acute respiratory infections in hospitalized children over four consecutive years (2012–2016). J Clin Virol. 2018;(102):27–31.
14. Геппе Н.А., Дронов И.А., Колосова Н.Г. Эффективность применения тиамфеникола глицинат ацетилцистеината при острых бронхитах у детей. РМЖ. 2016;24(6):386–390. [Geppe N.A., Dronov I.A., Kolosova N.G. Efficacy of thiamphenicol use of acetylcysteinate glycinate in acute bronchitis in children. RMJ. 2016;24(6):386–390 (in Russ.).]
15. Сафина А.И. Локальная антибактериальная терапия в лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей. Медицинский совет. 2019;(17):112–115. [Safina A.I. Local antibacterial therapy in the treatment of acute respiratory infections of the upper respiratory tract. Medical advice. 2019;(17):112–115 (in Russ.).]
16. Абатуров А.Э. Молекулярные механизмы неспецифической защиты респираторного тракта: распознавание патоген-ассоциированных молекулярных структур. Здоровье ребенка. 2006;2(2):14–18. [Abaturov A.E. Molecular mechanisms of the non-specific protection of the respiratory tract: recognition of the pathogen-associated molecular structures (in Russian). Journal of Child Health. 2006;2(2):14–18 (in Russ.).]

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



Для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ



Скорее
Оциллококцидум



Рег. П. № 014236/01

Эффективно лечит ОРВИ за 4-5 дней и снижает частоту развития осложнений на 50%^{1,2}

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников

Реклама

1. Гелле Н.А., Крылова Н.А., Елисева Т. И. Возможности раннего начала лечения ОРВИ у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018; 63(5).
2. Скрипченко Н. В. Оценка эффективности препарата Оциллококцидум для лечения острых респираторных инфекций у детей, вызванных различными вирусами. 2018.

Комплексное лечение никотиновой зависимости: возможности повышения эффективности

Профессор Н.С. Антонов^{1,2}, профессор Г.М. Сахарова^{1,2}

¹ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, Москва

²ФГБНУ «ЦНИИТ», Москва

РЕЗЮМЕ

Употребление табака ведет к развитию никотиновой зависимости, которая характеризуется развитием абстинентного синдрома в период прекращения употребления табака. Основными и наиболее распространенными проявлениями при отказе от табакокурения являются тревожные расстройства, которые провоцируют и усиливают симптомы отмены во время прекращения курения. В частности, у людей с социальными тревожными расстройствами также во время прекращения курения наблюдается обострение абстинентного синдрома. Применение анксиолитиков в комплексном лечении никотиновой зависимости значительно повышает успешность отказа от употребления табака. Современный анксиолитик фабомотизол обладает выраженным анксиолитическим эффектом, не вызывает зависимости и абстинентного синдрома после прекращения лечения и не имеет негативных побочных эффектов, характерных для антидепрессантов и бензодиазепиновых анксиолитиков. Фабомотизол не только ослабляет существующие тревожно-депрессивные симптомы, но и служит средством профилактики абстинентного синдрома, что повышает эффективность лечения. В статье авторы обобщили собственный опыт использования фабомотизола в клинической практике.

Ключевые слова: никотиновая зависимость, тревожные расстройства, синдром отмены табака, лечение никотиновой зависимости, лечение синдрома зависимости от табака, лечение синдрома отмены табака, анксиолитики, фабомотизол.

Для цитирования: Антонов Н.С., Сахарова Г.М. Комплексное лечение никотиновой зависимости: возможности повышения эффективности. РМЖ. 2019;12:62–68.

ABSTRACT

Complex treatment of nicotine addiction: performance improvements

N.S. Antonov^{1,2}, G.M. Sakharova^{1,2}

¹Federal Research Institute for Health Organization and Informatics, Moscow

²Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow

Tobacco use leads to the development of nicotine addiction. This addiction is characterized by the development of withdrawal syndrome during smoking cessation period. The main and most common manifestations of smoking cessation are symptoms of anxiety disorders. Besides, smokers have an increased risk of certain anxiety disorders, whereas smokers with anxiety disorders have more severe withdrawal symptoms during smoking cessation than smokers without anxiety disorders. Withdrawal syndrome exacerbation during smoking cessation is also observed in people with socially caused anxiety disorders. In this regard, anxiolytics use in the complex treatment of nicotine addiction significantly increases the smoking cessation effectiveness. Modern agent Fabomotizole has a pronounced anxiolytic effect, does not cause addiction and withdrawal syndrome after therapy discontinuation, and does not have the negative adverse events characteristic of antidepressants and benzodiazepine anxiolytics. The therapeutic effect of Fabomotizole is manifested not only in the alleviation of existing anxiety-depressive symptoms, but also in the preventive effect focused on withdrawal syndrome during smoking cessation, which increases the effectiveness of treatment. In the article, the authors summarized their own experience using Fabomotizole in clinical practice.

Keywords: nicotine addiction, anxiety disorders, withdrawal symptoms in smoking cessation, treating nicotine addiction, treatment in smoking cessation, anxiolytics, Fabomotizole.

For citation: Antonov N.S., Sakharova G.M. Complex treatment of nicotine addiction: performance improvements. RMJ. 2019;12:62–68.

ВВЕДЕНИЕ

Табачные изделия содержат никотин — вещество, которое вызывает развитие зависимости. При курении табака никотин попадает в легкие с табачным дымом, быстро проникает в кровеносную систему через альвеолярно-капиллярную мембрану, преодолевает гематоэнцефалический барьер и попадает в головной мозг. В среднем достаточно 7 с после вдыхания табачного дыма, чтобы никотин достиг головного мозга. В результате взаимодействия никотина с никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами происходит высвобождение дофамина и других нейромедиаторов, что является положительным подкреплением для развития никотиновой зависимости. При прекраще-

нии такого взаимодействия развивается синдром отмены, связанный с нарушением работы центральной нервной системы. J.R. Hughes провел анализ 120 исследований, посвященных последствиям отказа от употребления табака, и выявил, что основными и наиболее распространенными симптомами отмены являются тревога, депрессия, снижение концентрации внимания, нетерпение, бессонница и беспокойство [1]. Симптомы развиваются сразу после прекращения потребления табака, максимально проявляются в течение 1-й нед. и в целом длятся 2–4 нед. Кроме того, после отказа от табака могут развиваться такие симптомы отмены, как запор, кашель, головокружение, интенсивные сновидения, язвы во рту.

S.B. Morissette et al. провели анализ исследований по изучению взаимосвязи тревожности, тревожных расстройств, с одной стороны, и употребления табака и никотиновой зависимости — с другой и сделали вывод, что употребление табака повышает риск позднего развития некоторых тревожных расстройств, а у курильщиков, страдающих тревожными расстройствами, развиваются более тяжелые симптомы отмены во время прекращения курения, чем у курильщиков без тревожных расстройств [2]. Авторы также показали, что курение табака широко распространено среди лиц, страдающих тревожными расстройствами различного происхождения.

A.M. Leventhal et al. провели исследование взаимосвязи эмоциональной психопатологии и курения сигарет [3]. Авторы сделали заключение, что ярко выраженным коморбидным состоянием при никотиновой зависимости являются симптомы и синдромы тревоги и депрессии, среди которых выделяются: ангедония (снижение или утрата способности получать удовольствие), повышение тревожной чувствительности и снижение толерантности к дистрессу. Это приводит к повышенному ожиданию удовольствия от курения табака, усиливает анксиолитический эффект никотина, но усиливает и симптомы отмены при прекращении курения. В совокупности у лиц с эмоциональной психопатологией эти процессы приводят к усилению стимулирующих эффектов курения табака, прогрессированию и поддержанию курения, отказу от прекращения курения и рецидивам. N.L. Watson et al. в своем исследовании выявили, что среди людей с повышенной социальной тревожностью распространенность курения табака выше в 2 раза по сравнению с общей популяцией [4]. Для этой категории лиц также характерны более низкие показатели отказа от употребления табака и более частые рецидивы курения. Таким образом, тревожные состояния являются наиболее распространенным коморбидным состоянием при курении табака. С одной стороны, лица с тревожными расстройствами часто употребляют табак с целью подавления тревоги и беспокойства, с другой стороны, тревожные состояния являются наиболее распространенными проявлениями синдрома отмены. Поэтому при лечении никотиновой зависимости применение фармакологических средств, снимающих тревогу и страх, может существенно повысить эффективность лечения.

Безусловно, наиболее приемлемыми для лечения никотиновой зависимости, учитывая ее длительность, являются селективные анксиолитики, т. к. они обладают противотревожным действием, не вызывают привыкания, синдрома отмены и не обладают негативными побочными действиями антидепрессантов.

Исследования применения анксиолитиков при отказе от табака показали, что они способствуют прекращению курения, ослабляя синдром отмены и заменяя эффекты действия никотина. Несмотря на то, что данные по использованию анксиолитиков для отказа от курения ограничены, данные метаанализа, опубликованного в библиотеке Кохрейновского общества, свидетельствуют об их возможной эффективности, в т. ч. для пациентов с выраженными тревожными расстройствами [5].

ФАБОМОТИЗОЛ — АНКСИОЛИТИК НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

Фабомотизол — селективный анксиолитик, не относящийся к классу агонистов бензодиазепиновых рецепторов [6–8].

Действуя на сигма-1-рецепторы в нервных клетках головного мозга, фабомотизол стабилизирует рецепторы гамма-аминомасляной кислоты и ГАМК-бензодиазепиновый рецептор и восстанавливает их чувствительность к эндогенным медиаторам торможения. Фабомотизол также повышает биоэнергетический потенциал нейронов и оказывает нейротропное действие: восстанавливает и защищает нервные клетки. Препарат не оказывает миорелаксирующего действия, не нарушает память и внимание. При его применении не формируется лекарственная зависимость и не развивается синдром отмены.

Действие препарата реализуется преимущественно в виде сочетания анксиолитического (противотревожного) и легкого стимулирующего (активизирующего) эффектов. Селективный анксиолитик фабомотизол, восстанавливая естественные процессы торможения в центральной нервной системе, уменьшает и устраняет чувство тревоги (озабоченность, плохие предчувствия, опасения), раздражительность, напряженность (пугливость, плаксивость, чувство беспокойства, неспособность расслабиться, бессонница, страх), депрессивное настроение, соматические проявления тревоги (мышечные, сенсорные, сердечно-сосудистые, дыхательные, желудочно-кишечные расстройства), вегетативные нарушения (сухость во рту, потливость, головокружение), когнитивные (сниженная концентрация внимания, ослабленная память), в т. ч. возникающие при стрессорных расстройствах (расстройствах адаптации). Применение препарата особенно показано пациентам, неустойчивым к стрессу, с астеническими чертами личности: тревожной мнительностью, неуверенностью, повышенной ранимостью и эмоциональной лабильностью. Уменьшение или устранение тревоги, напряженности, соматических, вегетативных, когнитивных нарушений наблюдается на 5–7-й день лечения. Максимальный эффект достигается к концу 4-й нед. лечения и сохраняется после него в среднем в течение 1–2 нед.

Фабомотизол относится к «короткоживущим» препаратам. Время достижения максимальной концентрации в крови составляет $0,85 \pm 0,13$ ч. Средняя величина максимальной концентрации — $0,13 \pm 0,073$ мкг/мл. Среднее время удержания препарата в организме — $1,6 \pm 0,86$ ч. Препарат интенсивно распределяется по хорошо васкуляризированным органам.

В отличие от большинства транквилизаторов фабомотизол можно применять одновременно с лекарственными препаратами других фармакотерапевтических групп, без риска отрицательного влияния на эффективность терапии сопутствующих соматических заболеваний. Фабомотизол применяется не только в психиатрической и неврологической практике, но и в терапевтической практике при тревожных состояниях у пациентов с сопутствующей соматической патологией. В клинических исследованиях и программах клинического наблюдения показана высокая эффективность фабомотизола при различных видах тревожных расстройств у большинства пациентов при отсутствии негативного влияния препарата на течение соматического заболевания, а также на эффективность и безопасность терапии сопутствующей патологии. Эффективность фабомотизола подтверждена при лечении тревожных расстройств у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью, аритмиями) [9–17], кожи [18–21], желудочно-кишечного тракта [22], с брон-

хиальной астмой [23], гинекологическими [24, 25] и онкологическими [26] заболеваниями, системной красной волчанкой [27], нарушениями сна [28], алкогольным абстинентным синдромом [29].

ПРИМЕНЕНИЕ ФАБОМОТИЗОЛА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ НИКОТИНОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ

Для оценки эффективности фабомотизола в комплексном лечении никотиновой зависимости был проведен анализ динамики симптомов отмены в процессе лечения. В основную группу были включены 30 пациентов, в контрольную — 6. Для оценки анксиолитического действия фабомотизола использовали шкалу тревоги Гамильтона и госпитальную шкалу тревоги и депрессии. Поскольку симптомы отмены развиваются на 1–2-й день после прекращения употребления табака, достигая максимума на 5-й день, и длятся 3–4 нед., то и период наблюдения составил 4 нед. В исследование включили пациентов с высокой степенью никотиновой зависимости и высокой мотивацией к отказу от курения табака, в возрасте от 18 до 60 лет, не принимавших лекарственные средства, обладающие психотропной активностью, с выраженностью тревоги не менее 18 баллов по шкале Гамильтона и не менее 7 баллов по госпитальной шкале тревоги и депрессии [30]. Степень никотиновой зависимости определяли с помощью теста Фагерстрема, а степень мотивации к отказу от табака — с помощью теста Прохаски [30]. Критериями исключения являлись: психоорганические расстройства при первичных дегенеративных церебральных заболеваниях, признаки алкоголизма, лекарственной или наркотической зависимости, беременность, индивидуальная непереносимость препарата, повторное включение пациента в исследование. Лечение никотиновой зависимости у пациентов обеих групп проводили с использованием никотинзаместительной терапии, учитывая степень никотиновой зависимости (тест Фагерстрема) [31, 32]. Всем пациентам основной группы дополнительно назначали фабомотизол с первого дня отказа от табака в дозе 10 мг 3 р./сут в течение 30 дней. Оценку тревоги по шкале Гамильтона и госпитальной шкале тревоги и депрессии проводили за 1–2 дня до начала лечения, а также на 3, 14, 21 и 30-й дни лечения. Характеристика пациентов основной и контрольной групп приведена в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, в обеих группах пациенты имели очень высокую степень никотиновой зависимости, очень высокую мотивацию бросить курить, субклинически выраженные тревогу и депрессию. Некоторые пациенты имели клинически выраженные проявления тревоги и депрессии (депрессивный аффект). Сравнение показателей шкалы Гамильтона у пациентов основной группы до начала лечения (1-й визит) с показателями, наблюдаемыми через 3 дня (2-й визит), 14 дней (3-й визит), 21 день (4-й визит) и 30 дней (5-й визит), приведено в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, статистически значимая положительная динамика в процессе лечения фабомотизолом в основной группе наблюдалась уже на 3-й день лечения по всем показателям, кроме тревожного настроения и генитоуринарных симптомов. К 14-му дню лечения произошла полная редукция симптомов тревоги. В контрольной группе, в которой пациентам не проводилось лечение фабомотизолом, полная редукция симптомов тревоги наблюдалась только к 30-му дню лечения.

Таблица 1. Характеристика пациентов основной и контрольной групп

| Показатель | Основная группа, медиана (диапазон) | Контрольная группа, медиана (диапазон) |
|---|-------------------------------------|--|
| Пол: мужской/женский | 20/10 | 4/2 |
| Возраст, лет | 46 (21–58) | 44 (25–54) |
| Стаж курения, лет | 26 (6–40) | 25 (9–39) |
| Количество выкуриваемых сигарет в день, шт. | 23 (15–30) | 27 (10–40) |
| Степень никотиновой зависимости, баллов | 8 (8–10) | 8 (8–10) |
| Степень мотивации отказа от курения, баллов | 8 | 8 |
| Тревога по шкале Гамильтона, баллов | 19 (18–24) | 18 (18–23) |
| Тревога по госпитальной шкале тревоги и депрессии, баллов | 8 (7–11) | 8 (8–10) |
| Депрессия по госпитальной шкале тревоги и депрессии, баллов | 7 (7–12) | 8 (8–10) |

Таблица 2. Сравнительный анализ динамики показателей шкалы тревоги Гамильтона в основной группе пациентов в течение 30 дней лечения никотиновой зависимости

| Показатель | Визиты | | | | | |
|------------------------------|--------------|-------|--------------|-------|--------------|-------|
| | 1–2-й визиты | | 1–3-й визиты | | 1–5-й визиты | |
| | W | p | W | p | W | p |
| Тревожное настроение | 84 | 0,2 | 435 | 0,001 | 435 | 0,001 |
| Напряженность | 255 | 0,02 | 465 | 0,001 | 465 | 0,001 |
| Страхи | 95 | 0,02 | 105 | 0,005 | 105 | 0,005 |
| Бессонница | 355 | 0,001 | 465 | 0,001 | 465 | 0,001 |
| Когнитивные нарушения | 233 | 0,002 | 253 | 0,001 | 253 | 0,001 |
| Депрессивное настроение | 379 | 0,001 | 435 | 0,001 | 435 | 0,001 |
| Мышечные симптомы | 430 | 0,001 | 465 | 0,001 | 465 | 0,001 |
| Сенсорные симптомы | 276 | 0,001 | 276 | 0,001 | 276 | 0,001 |
| Сердечно-сосудистые симптомы | 309 | 0,005 | 465 | 0,001 | 465 | 0,001 |
| Дыхательные симптомы | 253 | 0,01 | 435 | 0,001 | 435 | 0,001 |
| Желудочно-кишечные симптомы | 316 | 0,01 | 406 | 0,001 | 406 | 0,001 |
| Генитоуринарные симптомы | 13 | 0,2 | 15 | 0,1 | 15 | 0,1 |
| Вегетативные симптомы | 283 | 0,001 | 325 | 0,001 | 325 | 0,001 |
| Поведение во время беседы | 300 | 0,001 | 300 | 0,001 | 300 | 0,001 |

Примечание. W – сумма рангов по критерию Вилкоксона, p – уровень значимости.

Динамика выраженности симптомов по госпитальной шкале тревоги и депрессии в основной группе представлена в таблице 3.

Таблица 3. Выраженность симптомов по госпитальной шкале тревоги и депрессии в процессе лечения фабомотизолом в основной группе пациентов

| Показатель | До лечения | Визиты (количество больных) | | | | Доверительный интервал (сравнение состояния до лечения и после 4-го визита) |
|---------------------------------------|------------|-----------------------------|----|----|----|---|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| Степень выраженности тревоги | | | | | | |
| Клинически выраженная | 12 | 7 | 0 | 0 | 0 | 0,85–1,00 |
| Субклинически выраженная | 15 | 11 | 6 | 0 | 0 | 0,88–1,00 |
| Норма | 3 | 12 | 24 | 30 | 30 | 0,62–1,00 |
| Степень выраженности депрессии | | | | | | |
| Клинически выраженная | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | — |
| Субклинически выраженная | 12 | 9 | 3 | 2 | 2 | 0,85–1,00 |
| Норма | 18 | 21 | 27 | 28 | 28 | 0,49–0,75 |

Как видно из таблицы 3, снижение степени выраженности тревоги при 95% достоверности с уровня «клинически выражена» происходило в интервале 85–100%, с уровня «субклинически выражена» — в интервале 88–100%. Достижение уровня нормы или отсутствия тревоги происходило в интервале 62–100%. Снижение степени выраженности депрессивного настроения с уровня «субклинически выражено» при 95% достоверности происходило в интервале 85–100%, достижение уровня нормы — в интервале 49–75%. Таким образом, полная редукция тревоги, определяемой по госпитальной шкале, при лечении фабомотизолом произошла к 3-й нед. лечения, а в контрольной группе — к 4-й нед., что подтверждено высоким уровнем достоверности.

ПРИМЕНЕНИЕ ФАБОМОТИЗОЛА ЗА 5 ДНЕЙ ДО ДАТЫ ПОЛНОГО ОТКАЗА ОТ КУРЕНИЯ

Анализ динамики выраженности тревоги у каждого пациента выявил, что субклинически выраженная тревога на 2-м визите (3-я нед. лечения) определялась у пациентов, у которых до начала лечения тревога имела степень «клинически выражена». Учитывая терапевтическое действие фабомотизола по уменьшению тревоги и других симптомов тревожных состояний на 5–7-й день лечения, можно ожидать, что эффективность лечения пациентов с выраженным проявлением тревоги может быть повышена за счет назначения фабомотизола за 5 дней до даты полного отказа от курения.

В исследование были включены 15 пациентов с признаками тревоги (не менее 18 баллов по шкале Гамильтона или 8 баллов по госпитальной шкале тревоги и депрессии), с высокой степенью никотиновой зависимости и высокой мотивацией к отказу от табака (табл. 4).

До начала лечения со всеми пациентами проводилась краткая мотивирующая беседа и устанавливалась дата полного отказа от курения табака. Всем пациентам начиная со дня отказа от курения назначали стандартный курс никотинзаместительной терапии в соответствии со степенью никотиновой зависимости (1-й визит) [31, 32]. Для лечения тревожных расстройств пациентам назначали препарат фабомотизол по 10 мг 3 р./сут в течение 30 дней, который они начинали принимать за 5 дней до даты отказа от курения. Эффективность раннего назначения фабомотизола оценивали по динамике показателей выраженности тревоги и депрессии в процессе лечения, определяемых до начала лечения и на 7-й (2-й день отказа от курения, 2-й визит), 14-й (9-й день отказа от курения, 3-й визит) и 30-й (25-й день отказа от курения, 4-й визит) дни лечения. Статистический

Таблица 4. Характеристика пациентов с выраженными тревожными расстройствами, включенных в исследование

| Показатель | Значение медиана (диапазон) |
|---|-----------------------------|
| Пол: мужчины/женщины | 9/6 |
| Возраст, лет | 44 (31–60) |
| Стаж курения, лет | 25 (15–42) |
| Количество выкуриваемых сигарет в день, шт. | 21 (15–30) |
| Степень никотиновой зависимости, баллов | 8 (8–10) |
| Степень мотивации отказа от курения, баллов | 8 |
| Тревога по шкале Гамильтона, баллов | 22 (19–26) |
| Тревога по госпитальной шкале, баллов | 11 (8–13) |
| Депрессия по госпитальной шкале, баллов | 11 (8–12) |

Таблица 5. Динамика выраженности тревожного расстройства по шкале тревоги Гамильтона

| Степень выраженности | Количество пациентов на 1, 2, 3 и 4-м визитах | | | |
|----------------------|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Тяжелая | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Средняя | 13 | 0 | 0 | 0 |
| Легкая | 0 | 15 | 0 | 0 |
| Норма | 0 | 0 | 15 | 15 |

Таблица 6. Динамика показателей тревоги и депрессии по госпитальной шкале

| Степень выраженности | Количество пациентов на 1, 2, 3 и 4-м визитах | | | |
|---------------------------------------|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Степень выраженности тревоги | | | | |
| Клинически выраженная | 10 | 1 | 0 | 0 |
| Субклинически выраженная | 5 | 6 | 0 | 0 |
| Норма | 0 | 8 | 15 | 15 |
| Степень выраженности депрессии | | | | |
| Клинически выраженная | 7 | 0 | 0 | 0 |
| Субклинически выраженная | 8 | 4 | 1 | 0 |
| Норма | 0 | 11 | 14 | 15 |

анализ результатов исследования проводили с использованием критерия Вилкоксона для парных выборочных наблюдений и критерия знаков для двух связанных выборок. Динамика симптомов тревожного расстройства по шкале Гамильтона представлена в таблице 5, динамика симптомов тревоги и депрессии по госпитальной шкале — в таблице 6.

Как видно из таблицы 5, уже на 2-м визите, который соответствовал 7-му дню приема фабомотизола и 2-му дню полного отказа от курения, тяжелая и средняя степени тревоги по шкале Гамильтона не выявлялись. По показателям госпитальной шкалы (см. табл. 6) полная редукция симптомов тревоги и депрессии наблюдалась на 3-м визите, который соответствовал 14-му дню приема фабомотизола и 9-му дню полного отказа от курения. Оценка статистической значимости выявленной динамики проводилась при сравнении показателей, определяемых на 1-м и 2-м визитах, 2-м и 3-м визитах, 3-м и 4-м визитах (табл. 7, табл. 8).

Как видно из таблиц 7 и 8, в процессе комплексного лечения, включающего фабомотизол, наблюдалась положительная динамика в виде снижения депрессии и тревоги по госпитальной шкале, а также тревоги по шкале Гамильтона при сравнении этих показателей между визитами. Выявленная динамика была статистически значимой, что подтверждено критерием Вилкоксона и критерием знаков. Таким образом, назначение фабомотизола за 5 дней до даты отказа от курения позволило к этой дате снизить выраженность тревожных расстройств и депрессивного аффекта и сохранить эту тенденцию на весь период отказа от курения, что важно и для профилактики их обострения при развитии симптомов отмены.

Пациенты хорошо переносили терапию фабомотизолом, нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, не наблюдалось. Важно отметить, что на фоне отказа от курения у пациентов, принимавших фабомотизол в составе комплексной терапии, не отмечено статистически значимого изменения массы тела (исходная

средняя масса тела — 75,73 кг, после завершения терапии — 75,06 кг). В то же время, по данным литературы, в течение первого месяца после отказа от курения среднее увеличение массы тела составляет 1,1 кг при отсутствии какой-либо терапии и 0,9 кг — при проведении никотинзаместительной терапии.

В результате описанных выше исследований синдром отмены при отказе от курения включили в инструкцию по применению фабомотизола в качестве одного из показаний к применению препарата. Никотиновая зависимость, развивающаяся при употреблении любых форм табака, с учетом выраженности симптомов отмены классифицируется в МКБ-10 как «Синдром зависимости от табака» (F17.2) и «Синдром отмены табака» (F17.3). В Российской Федерации утверждены Клинические рекомендации «Синдром зависимости от табака, синдром отмены табака у взрослых», в которых фабомотизол рекомендован к применению в качестве дополнения к базовой терапии для повышения эффективности устранения симптомов отмены в дозе 10 мг 3 р./сут с минимальной продолжительностью применения 1 мес. [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Включение фабомотизола в комплексное лечение никотиновой зависимости повышает эффективность лечения за счет его терапевтического действия в отношении имеющихся тревожно-депрессивных проявлений, а также профилактического действия препарата, направленного на симптомы отмены во время отказа от курения. Назначение фабомотизола возможно в двух режимах: с первого дня полного прекращения курения и за 5 дней до первого дня. При обоих режимах назначения фабомотизола в комплексном лечении никотиновой зависимости синдром отмены купируется быстрее, чем у пациентов, у которых фабомотизол не входит в программу лечения.

Таблица 7. Статистическая оценка динамики показателя тревоги по шкале Гамильтона по критерию Вилкоксона и критерию знаков

| Визиты | Критерий Вилкоксона для парных выборочных наблюдений | | Критерий знаков для связанных выборок | |
|--------|--|------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|
| | Значение статистики | Уровень значимости, <i>p</i> | Значение статистики | Уровень значимости, <i>p</i> |
| 1–2 | 120 | 0,005 | 15 | 0,005 |
| 2–3 | 111 | 0,005 | 15 | 0,005 |
| 3–4 | 120 | 0,005 | 15 | 0,005 |

Таблица 8. Статистическая оценка динамики показателей тревоги и депрессии по госпитальной шкале по критерию Вилкоксона и критерию знаков

| Визиты | Критерий Вилкоксона для парных выборочных наблюдений | | Критерий знаков для связанных выборок | |
|---------------------------------------|--|------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|
| | Значение статистики | Уровень значимости, <i>p</i> | Значение статистики | Уровень значимости, <i>p</i> |
| Динамика показателей тревоги | | | | |
| 1–2 | 120 | 0,005 | 15 | 0,005 |
| 2–3 | 87 | 0,025 | 13 | 0,005 |
| 3–4 | 102 | 0,01 | 14 | 0,005 |
| Динамика показателей депрессии | | | | |
| 1–2 | 120 | 0,005 | 15 | 0,005 |
| 2–3 | 80 | 0,05 | 12 | 0,05 |
| 3–4 | 91 | 0,01 | 13 | 0,005 |

КУРЕНИЕ – САМЫЙ ОПАСНЫЙ ФАКТОР ОБРАЗА ЖИЗНИ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА¹

АФОБАЗОЛ®

ОТКАЗАТЬСЯ ОТ КУРЕНИЯ
МОГУТ ПОМОЧЬ СПЕЦИАЛИСТЫ¹

Оригинальный селективный анксиолитик Афобазол обладает выраженным противотревожным действием, не вызывает привыкания, развития симптомов отмены после прекращения лечения². Включение Афобазола в комплексное лечение никотиновой зависимости повышает эффективность лечения и снижает проявления тревоги и депрессивного аффекта во время отказа от курения³.

КРАТНОСТЬ ПРИЕМА: ПО 1 ТАБЛЕТКЕ 3 РАЗА В СУТКИ

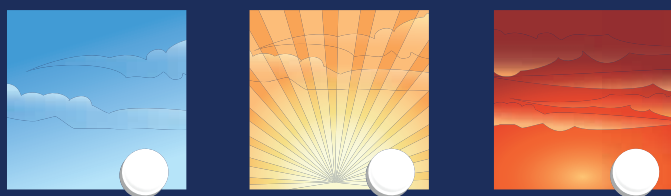


СХЕМА №1 (стандартная)²

10 мг ● x 3 в день

1 неделя



1 день отказа от табака

2 неделя



3 неделя



4 неделя



Афобазол 10 мг 3 раза в сутки²
с 1 дня отказа от табака
продолжительностью
не менее 1 месяца³

СХЕМА №2 (для лиц с повышенным уровнем тревоги)

10 мг ● x 3 в день

за 5 дней до даты отказа от курения



1 неделя

1 день отказа от табака



2 неделя



3 неделя



За 5 дней до даты отказа от табака Афобазол 10 мг 3 раза в сутки продолжительностью не менее 1 месяца

На 2-й неделе отказа от курения табака отмечалась полная редукция симптомов тревоги и депрессии при приеме Афобазола³. Афобазол рекомендуется использовать в комплексном лечении пациентов с высокой степенью никотиновой зависимости. Для лиц с повышенной тревожностью рекомендуется назначение Афобазола за 5 дней до даты отказа от курения³.

Краткая информация по медицинскому применению АФОБАЗОЛА.

Действующие вещества: фобомотизол – 10 мг. Код АТХ: N05BX. МНН: фобомотизол. Лекарственная форма: таблетки. Фармакотерапевтическая группа: анксиолитическое средство (транквилизатор). Фармакодинамика: АФОБАЗОЛ – селективный небензодиазепиновый анксиолитик. Действие препарата реализуется преимущественно в виде сочетания анксиолитического (противотревожного) и легкого стимулирующего (активирующего) эффектов. Показания к применению: генерализованные тревожные расстройства, неврастения, расстройства адаптации, тревожные состояния у больных с различными соматическими заболеваниями. При лечении нарушений сна, связанных с тревогой, нейроциркуляторной дистонии, предменструального синдрома, алкогольного абстинентного синдрома, для облегчения синдрома «отмены» при отказе от курения. Противопоказания: индивидуальная непереносимость препарата. Непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. Беременность, период лактации. Детский возраст до 18 лет. Способ применения и дозы: внутрь, после еды, по 10 мг 3 раза в день. Длительность курсового применения препарата – 2-4 недели. При необходимости, по рекомендации врача, суточная доза препарата может быть увеличена до 60 мг, а длительность лечения до 3 месяцев. Побочные действия: возможны аллергические реакции. Редко – головная боль, которая обычно проходит самостоятельно и не требует отмены препарата.

1 Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. Москва, 2011

2 Инструкция по медицинскому применению препарата Афобазол

3 Антонов Н.С., Сахарова Г.М. Эффективность применения Афобазола в комплексном лечении никотиновой зависимости.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

otc Pharm
ОТИСИФАРМ

Реклама

При назначении фабомотизола за 5 дней до даты отказа от табакокурения у пациентов с повышенной тревожностью происходит редукция тревоги к дате отказа от курения, продолжаясь на фоне дальнейшего проведения терапии. При назначении пациентам с исходно повышенным уровнем тревожности в комплексной программе лечения фабомотизола за 5 дней до даты отказа от табакокурения не наблюдалось увеличения тревоги к 3-му дню отказа от табакокурения как проявление симптомов отмены табака, в отличие от группы пациентов, в которой фабомотизол назначали с первого дня отказа от табакокурения. Подобные данные об эффективности фабомотизола получены по госпитальной шкале тревоги и депрессии. Выявлено снижение не только уровня тревоги, но и выраженности сопутствующего депрессивного аффекта к дню отказа от табакокурения, которое продолжалось на фоне дальнейшей терапии.

Таким образом, фабомотизол рекомендуется использовать в комплексном лечении пациентов с высокой степенью никотиновой зависимости. Для лиц с повышенной тревожностью, в т. ч. при сопутствующих депрессивных проявлениях, рекомендуется назначение фабомотизола за 5 дней до даты отказа от табакокурения. Редукция тревожного состояния и профилактика развития симптомов отмены (тревожных и депрессивных проявлений) позволяет увеличить эффективность комплексного лечения табачной зависимости.

Статья посвящается памяти видного российского ученого Бориса Львовича Медникова, доктора медицинских наук, профессора, организатора комплекса исследований, благодаря которым фабомотизол широко внедрен в клиническую практику, что повысило эффективность оказания медицинской помощи пациентам с тревожными расстройствами при различных соматических заболеваниях.

Литература

- Hughes J.R. Effects of abstinence from tobacco: valid symptoms and time course. *Nicotine Tob Res.* 2007;9(3):315–327. DOI: 10.1080/14622200701188919.
- Morissette S.B., Tull M.T., Gulliver S.B. et al. Anxiety, anxiety disorders, tobacco use, and nicotine: a critical review of interrelationships. *Psychol Bull.* 2007;133(2):245–272. DOI: 10.1037/0033-2909.133.2.245.
- Eventhal A.M., Zvolensky M.J. Anxiety, Depression, and Cigarette Smoking: A Transdiagnostic Vulnerability Framework to Understanding Emotion-Smoking Comorbidity. *Psychol Bull.* 2015;141(1):176–212. DOI: 10.1037/bul0000003.
- Watson N.L., Heffner J.L., McClure J.B., Bricker J.B. Relationships between Social Anxiety and Smoking-Specific Experiential Avoidance. *Dual Diagn.* 2017;13(1):1–5. DOI: 10.1080/15504263.2016.1248310.
- Hughes J.R., Stead L.F., Lancaster T. Anxiolytics and antidepressants for smoking cessation. *The Cochrane Library.* 2011. DOI: 10.1002/14651858.CD002849.
- Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В. и др. Новый анксиолитик Афобазол: результаты сравнительного клинического исследования с диазепамом при генерализованном тревожном расстройстве. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2006;8(4):8–13. [Neznamov G.G., Syunyakov S.A., Chumakov D.V. et al. New anxiolytic Afobazole: results of a comparative clinical study with diazepam in patients with generalized anxiety disorder. *Psychiatry and psychopharmacotherapy.* 2006;8(4):8–13 (in Russ.).]
- Незнамов Г.Г., Метлина М.В., Дорофеева О.А. Сравнительная характеристика терапевтического действия разных доз анксиолитика Афобазол у больных с тревожными расстройствами. Современная терапия психических расстройств. 2018;2:14–21. [Neznamov G.G., Metlina M.V., Dorofeeva O.A. Comparative characteristics of therapeutic effects of different doses of anxiolytic Afobazole in patients with anxiety disorders. *Modern therapy of mental disorders.* 2018;2:14–21 (in Russ.).]
- Середенин С.Б., Воронин М.В. Нейрорецепторные механизмы действия Афобазола (реферат). *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2013;15(1):59–61. [Seredenin S.B., Voronin M.V. Neuroreceptor mechanisms of Afobazole action (abstract). *Psychiatry and psychopharmacotherapy.* 2013;15(1):59–61 (in Russ.).]
- Медведев В.Э., Троснова А.П., Добровольский А.В. Психофармакотерапия тревожных расстройств у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: применение Афобазола. *Журнал неврологии и психиатрии.* 2007;7:25–29. [Medvedev V.E., Trosova A.P., Dobrovolsky A.V. Psychopharmacotherapy of anxiety disorders in patients with cardiovascular diseases: use of Afobazole. *Journal of Neurology and Psychiatry.* 2007;7:25–29 (in Russ.).]

- Подхомутников В.М. Применение Афобазола у больных с инфарктом миокарда. *Consilium medicum. Психические расстройства в общей медицине.* 2007;2(4):17. [Podhomutnikov V.M. Use of Afobazole in patients with myocardial infarction. *Consilium medicum. Mental disorders in general medicine.* 2007;2(4):17 (in Russ.).]
- Жидких Б.Д., Колесникова О.Е., Барбашина Т.А. и др. Влияние Афобазола на качество жизни кардиологических больных в процессе стационарного лечения. *PMЖ.* 2007;15(16):1241–1245. [Zhidkih B.D., Kolesnikova O.E., Barbashina T.A. et al. The influence of Afobazole on the quality of life in cardiological patients during inpatient treatment. *RMJ.* 2007;15(16):1241–1245 (in Russ.).]
- Калинина С.Ю. Влияние анксиолитика Афобазола на эффективность лечения гипертонической болезни у пожилых женщин. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. Бехтерева.* 2009;4:37–42. [Kalina S.Y. The influence of anxiolytic Afobazole on the effectiveness of treatment of hypertension in elderly women. *Review of psychiatry and medical psychology n.a. Behterev.* 2009;4:37–42 (in Russ.).]
- Татарский Б.А., Бисерова И.Н. Использование Афобазола при лечении пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. *PMЖ.* 2007;15(9):760–766. [Tatarsky B.A., Biserova I.N. Use of Afobazole in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation. *RMJ.* 2007;15(9):760–766 (in Russ.).]
- Чумакова Е.А., Гапонова Н.И., Березина Т.Н. Оценка эффективности применения Афобазолом в комплексном лечении больных артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал.* 2014;2(106):89–95. [Chumakova E.A., Gaponova N.I., Berezina T.N. Evaluation of the effectiveness of Afobazole therapy in the complex treatment of patients with arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology.* 2014;2(106):89–95 (in Russ.).]
- Медведев В.Э. Терапия тревожно-депрессивных расстройств у больных терапевтического профиля. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина.* 2015;1:22–30. [Medvedev V.E. Therapy of anxiety and depressive disorders in medical patients. *Psychiatry and psychopharmacotherapy n.a. P.B. Gannushkin.* 2015;1:22–30 (in Russ.).]
- Мельник М.Г., Канорский С.Г., Богочанова О.А., Трубочанникова С.А. Оценка краткосрочных эффектов Афобазола у герiatricких больных с сочетанными психосоматическими заболеваниями. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2014;16(4):12–21. [Melnik M.G., Kanorsky S.G., Bogochanova O.A., Trubchaninova S.A. Evaluation of short-term effects of Afobazole in geriatric patients with combined psychosomatic diseases. *Psychiatry and psychopharmacotherapy.* 2014;16(4):12–21 (in Russ.).]
- Шоломов И.И., Лутошкина Е.Б., Салина Е.А. Эффективность Афобазола при тревожных расстройствах у пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2008;108(6):75–77. [Sholomov I.I., Lutoshkina E.B., Salina E.A. The effectiveness of Afobazole in anxiety disorders in patients with chronic cerebrovascular insufficiency. *Journal of Neurology and Psychiatry n.a. S.S. Korsakov.* 2008;108(6):75–77 (in Russ.).]
- Дороженко И.Ю., Терентьева М.А. Афобазол при терапии тревожных расстройств у больных дерматологического стационара. *PMЖ.* 2007;15(19):1379–1382. [Dorozhenok I.Y., Terentyeva M.A. Afobazole in the treatment of patients with anxiety disorders in a dermatological hospital setting. *RMJ.* 2007;15(19):1379–1382 (in Russ.).]
- Дороженко И.Ю. Клинико-терапевтические аспекты психических расстройств, коморбидных хроническим дерматозам. *Доктор.ру.* 2010;4(55):64–67. [Dorozhenok I.Y. Clinico-therapeutic aspects of mental disorders, comorbid to chronic dermatoses. *Doctor.ru.* 2010;4(55):64–67 (in Russ.).]
- Обголец И.А. Новые подходы к терапии розацеа. *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии.* 2010;4:11–16. [Obgolts I.A. New approaches to the treatment of rosacea. *Modern problems of dermatovenereology, immunology and medical cosmetology.* 2010;4:11–16 (in Russ.).]
- Кунгуров Н.В. Комплексная терапия больных вульгарным псориазом с триггерным стрессовым фактором. *Психические расстройства в общей медицине.* 2010;2:42–44. [Kungurov N.V. Combined therapy psoriasis vulgaris in patients with trigger stress factor. *Mental disorders in general medicine.* 2010;2:42–44 (in Russ.).]
- Полуэктова Е.А., Ивашкин В.Т. и др. Обоснование применения психотропных препаратов у больных синдромом раздраженного кишечника. *PMЖ.* 2007;1:1–6. [Poluektova E.A., Ivashkin V.T. et al. The rationale for use of psychotropic drugs in patients with irritable bowel syndrome. *RMJ.* 2007;1:1–6 (in Russ.).]
- Лазарева Е., Закушилов Д.И., Мамедов Э.Н. Использование Афобазола в коррекции тревожных расстройств у пациентов с бронхиальной астмой. *Материалы 62-й итоговой научной конференции молодых ученых. Ростов н/Д; 2008* [Lazareva E. et al. The use of Afobazole in the management of anxiety disorders in patients with bronchial asthma. *Materials of the 62nd concluding scientific conference of young scientists. Rostov-on-Don; 2008* (in Russ.).]
- Зайдиева З.С., Прозоров В.В., Якунина Н.А. Предменструальный синдром: современные методы профилактики и лечения. *PMЖ.* 2007;3:166. [Zaydieva Z.S., Prozorov V.V., Yakunina N.A. Premenstrual syndrome: modern methods of prevention and treatment. *RMJ.* 2007;3:166 (in Russ.).]
- Немченко О.И. Новые возможности терапии вегетативных проявлений тревоги у гинекологических больных. *Гинекология.* 2007;9(3):45–49. [Nemchenko O.I. New options of the treatment of autonomic manifestations of anxiety in gynecological patients. *Gynecology.* 2007;9(3):45–49 (in Russ.).]
- Шафигуллин М.Р., Иванов С.В. Терапия тревожных нозогенных реакций у больных онкологического стационара (опыт применения Афобазола). *Consilium medicum. Психические расстройства в общей медицине.* 2008;1:37–40. [Shafigullin M.R., Ivanov S.V. Therapy of nosogenic anxiety reactions in patients in oncology hospital (experience with Afobazole). *Consilium medicum. Mental disorders in general medicine.* 2008;1:37–40 (in Russ.).]

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

Эрозивно-язвенные гастродуоденопатии у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей

Д.м.н. А.И. Долгушина¹, А.А. Селянина¹, к.м.н. А.С. Кузнецова¹, А.А. Барышников², М.Р. Алипханов², А.Р. Молчанова¹

¹ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск

²ГБУЗ ЧОКБ, Челябинск

РЕЗЮМЕ

Пациенты с атеросклерозом артерий нижних конечностей имеют факторы риска эрозивно-язвенных гастродуоденопатий. В настоящее время имеется мало исследований частоты и структуры заболеваний органов пищеварения у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей.

Цель исследования: оценить частоту и клинико-эндоскопическую характеристику эрозивно-язвенных гастродуоденопатий у пациентов с различной тяжестью течения атеросклероза артерий нижних конечностей.

Материал и методы: в исследовании приняли участие 60 пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей IIA–IV стадии по Фонтэну (1–3 степень по Рутерфорду): 1-я группа — 26 пациентов без хронической ишемии нижних конечностей (ХИНК), 2-я группа — 34 пациента с ХИНК, среди них 41 (68,3%) мужчина и 19 (31,7%) женщины. Медиана возраста больных составила 67,0 (61,0–74,8) лет. Всем пациентам проводили мультиспиральную компьютерную томоангиографию висцеральных ветвей брюшной аорты и артерий нижних конечностей, эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), щипковую биопсию слизистой антрального отдела и тела желудка с последующим морфологическим исследованием.

Результаты исследования: заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) были выявлены у 53 (88,3%) пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей, среди них эрозивно-язвенные поражения верхних отделов ЖКТ были выявлены у 34 (64,2%). Между пациентами 1-й и 2-й групп выявлены статистически значимые различия в частоте заболеваний верхних отделов ЖКТ: у пациентов без ХИНК данный показатель составил 20 (77,0%), при наличии ХИНК — 33 (97%), $p=0,017$. Среди пациентов с ХИНК эрозии и язвы желудка и ДПК встречались значимо чаще — в 75,8% случаев, среди больных без ХИНК — в 45% случаев ($p=0,024$).

Заключение: у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей в 64,2% случаев выявлены эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны, которые чаще встречались у больных с ХИНК. При этом клинические проявления заболеваний верхних отделов ЖКТ присутствовали только у 48,3% больных.

Ключевые слова: заболевания периферических артерий, хроническая ишемия нижних конечностей, гастродуоденопатии, эрозивно-язвенные гастродуоденопатии, атеросклероз артерий нижних конечностей, хронический атрофический гастрит, хронический неатрофический гастрит, мезентериальная ишемия.

Для цитирования: Долгушина А.И., Селянина А.А., Кузнецова А.С. и др. Эрозивно-язвенные гастродуоденопатии у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей. РМЖ. 2019;12:69–72.

ABSTRACT

Erosive and ulcerative gastroduodenopathy in patients with lower extremity vascular disease

A.I. Dolgushina¹, A.A. Selyanina¹, A.S. Kuznetsova¹, A.A. Baryshnikov², M.R. Alipakhanov², A.R. Molchanova¹

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk

²Chelyabinsk Regional Clinical Hospital

Patients with lower extremity vascular disease (LEVD) have risk factors of erosive and ulcerative gastroduodenopathy. Currently, there are few studies on the incidence and structure of digestive diseases in patients with LEVD.

Aim: to assess the incidence and clinical and endoscopic characteristics of erosive and ulcerative gastroduodenopathy in patients with different severity of LEVD.

Patients and Methods: the study involved 60 patients with IIA–IV stage LEVD according to Fontaine (I–III grade according to Rutherford): group I — 26 patients without chronic lower limb ischemia (CLLI), group II — 34 patients with CLLI, among them 41 (68.3%) men and 19 (31.7%) women. The median age of patients was 67.0 (61.0–74.8) years. All patients underwent multislice computed tomography (MSCT-AG) of visceral branches of the abdominal aorta and lower limb arteries, esophagogastroduodenoscopy (EGDS), punch biopsy of the antral mucosa and the stomach body with the subsequent morphological examination.

Results: diseases of the upper gastrointestinal tract (GIT) were detected in 53 (88.3%) patients with LEVD, among them erosive and ulcerative lesions of the upper GIT — in 34 (64.2%). Statistically significant differences in the upper GIT diseases incidence were revealed between patients of groups I and II: in patients without CLLI, this parameter was 20 (77.0%), in the presence of CLLI — 33 (97%), $p=0.017$. Erosions, gastric ulcers and duodenal bulb ulcers were significantly more common in 75.8% of patients with CLLI, and in 45% of patients without CLLI ($p=0.024$).

Conclusion: in patients with LEVD, erosive and ulcerative lesions in the gastroduodenal area were revealed in 64.2%, which were more common in patients with CLLI. At the same time, disease clinical manifestations in the upper GIT occurred only in 48.3% of patients.

Keywords: peripheral arterial disease, chronic lower limb ischemia, gastroduodenopathy, erosive and ulcerative gastroduodenopathy, lower extremity vascular disease, chronic atrophic gastritis, chronic nonatrophic gastritis, mesenteric ischemia.

For citation: Dolgushina A.I., Selyanina A.A., Kuznetsova A.S. et al. Erosive and ulcerative gastroduodenopathy in patients with lower extremity vascular disease. RMJ. 2019;12:69–72.

ВВЕДЕНИЕ

Атеросклероз артерий нижних конечностей значительно снижает качество жизни пациентов, сопровождается высоким риском ампутаций и является независимым предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [1]. Известно, что заболевания периферических артерий являются причиной 12–15% смертей в Европе [2].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества сосудистых хирургов (2017) диагноз хронической ишемии нижних конечностей (ХИНК) устанавливается при наличии ишемической боли в покое, без или с признаками ишемического некроза (язвами, гангреной) или инфекции [3]. Лечение пациентов с ХИНК является сложной и многофакторной задачей, которая обусловлена прежде всего наличием сопутствующей патологии и мультифокального атеросклеротического поражения артерий. ХИНК ассоциируется с 3-кратным увеличением риска инфаркта миокарда, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в сравнении с пациентами, имеющими перемежающуюся хромоту [4, 5]. По данным исследования М.Н. Criqui et al. (2009), больные с периферическим атеросклерозом имеют в 6 раз выше риск кардиоваскулярной смерти в сравнении с общей популяцией [6].

Несмотря на то, что данная категория пациентов характеризуется наличием значительного количества факторов риска (курение, выраженная боль в конечности, постоянная потребность в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и антиагрегантов), число исследований, направленных на оценку частоты и структуры заболеваний органов пищеварения у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей, в настоящее время ограничено [7]. Актуальность данной проблемы также связана с частым развитием гастроудоденальных кровотечений во время реконструктивных оперативных вмешательств на артериях нижних конечностей [7]. По данным некоторых исследований, эрозивно-язвенные гастропатии встречаются у 30–35% пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей [8], другие работы демонстрируют более высокую распространенность эрозий и язв гастродуоденальной зоны — у 81,3% больных с атеросклерозом артерий нижних конечностей III–IV стадии по Фонтэну [9]. Сахарный диабет (СД) 2 типа, часто фигурирующий в структуре коморбидной патологии у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей, может способствовать развитию моторных нарушений верхних отделов ЖКТ на фоне диабетической автономной нейропатии [10, 11]. Значительный интерес представляет изучение вклада атеросклероза мезентериальных артерий в развитие заболеваний верхних отделов ЖКТ [12–14].

Цель исследования: оценить частоту и клинико-эндоскопическую характеристику эрозивно-язвенных гастродуоденальных патологий у пациентов с различной тяжестью течения атеросклероза артерий нижних конечностей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 60 пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей IIА–IV стадии по Фонтэну (1–3 степень по Рутерфорду), среди них 41 (68,3%) мужчина и 19 (31,7%) женщин. Медиана возраста пациентов составила 67,0 (61,0–74,8) лет. Все пациенты были разделены на две группы: 1-я группа — 26 пациентов без ХИНК, 2-я группа — 34 пациента с ХИНК.

Исследование проводилось на базе отделения сосудистой хирургии Челябинской областной клинической больницы. Все пациенты, включенные в исследование, соответствовали следующим критериям включения: атеросклероз артерий нижних конечностей IIА–IV стадии по Фонтэну, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: онкологические заболевания с активностью процесса в течение последних 5 лет, острый коронарный синдром, хроническая болезнь почек со снижением СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м².

Все пациенты были обследованы по единому протоколу, который включал в себя: клиническое обследование, сбор анамнестических данных, физикальный осмотр. Диагноз заболевания ЖКТ устанавливали согласно национальным клиническим рекомендациям [15]. Для оценки желудочно-кишечных симптомов использовался опросник Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) [16]. Исследование коморбидного статуса дополняли расчетом индекса Charlson, для оценки факта наличия злоупотребления алкоголем проводили тест AUDIT [17, 18].

Верификацию окклюзионно-стенотических поражений висцеральных ветвей брюшной аорты и артерий нижних конечностей проводили с помощью мультиспиральной компьютерной томоангиографии (МСКТ-АГ). МСКТ-АГ выполняли на 64-рядном компьютерном томографе Siemens SOMATOM Definition Edge (Германия). С целью оценки состояния слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ проводилась ЭГДС с щипковой биопсией слизистой антрального отдела и тела желудка с последующим морфологическим исследованием. Статистическую обработку проводили с использованием ПО IBM SPSS Statistic, v. 22. Для описания количественных данных, имеющих ненормальное распределение, использовались медиана и процентиля (25-й (P25) и 75-й (P75)). Для сравнения количественных значений в независимых выборках вычислялся U-критерий Манна — Уитни. Качественные данные были представлены в виде частот и долей. Для сравнения качественных данных рассчитывали критерий χ^2 Пирсона. Проверку статистических гипотез проводили при критическом уровне значимости $p < 0,05$ [19].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительная характеристика пациентов с различной тяжестью течения атеросклероза артерий нижних конечностей представлена в таблице 1.

Из представленных в таблице 1 данных можно сделать вывод, что больные обеих групп были сопоставимы по возрасту и полу. При оценке факторов риска атеросклероза артерий нижних конечностей число курящих пациентов составило 35 (58,3%) человек, при этом медиана индекса курения достигала 35 (28,0–42,0) пачка/лет. Злоупотребление алкоголем (по тесту AUDIT) было выявлено у 12 (20%) пациентов. В 25% случаев установлено ожирение I–II степени. По нашим данным, не получено различий в частоте курения, злоупотребления алкоголем и показателем ИМТ между 1-й и 2-й группами пациентов. У больных, включенных в исследование, медиана индекса коморбидности по Charlson составила 6,0 (5,0–8,0) баллов. Сочетание атеросклероза артерий нижних конечностей с атеросклерозом сонных артерий было выявлено у 35 (58,3%) пациентов, атеросклерозом мезентериальных ар-

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с различной тяжестью течения атеросклероза артерий нижних конечностей

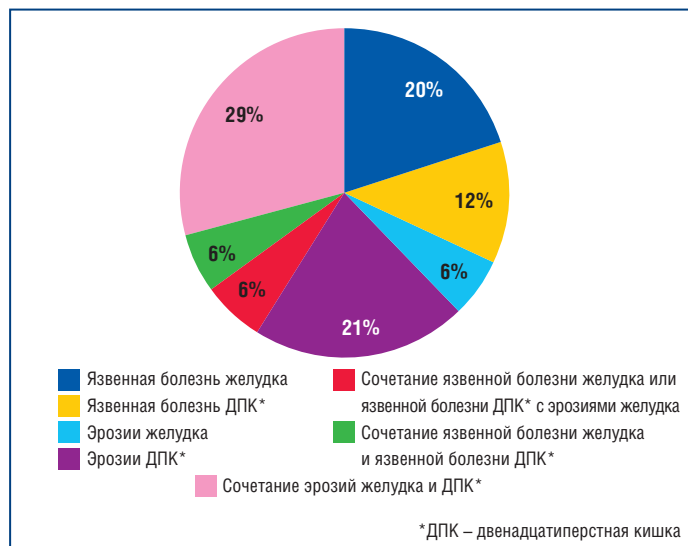
| Показатель | Все пациенты (n=60) | 1-я группа Пациенты без ХИНК (n=26) | 2-я группа Пациенты с ХИНК (n=34) | p |
|---|-----------------------|--|--------------------------------------|-------|
| Возраст, годы, Me (ИИ) | 67,0 (61,0–74,8) | 68,5 (61,0–75,0) | 64,5 (59,8–74,3) | 0,581 |
| Пол (м/ж), n (%) | 41 (68,3%)/19 (31,7%) | 19 (73%)/7 (27%) | 22 (64,7%)/12 (35,3%) | 0,490 |
| ИМТ, кг/м ² , Me (ИИ) | 27,7 (24,0–30,0) | 27,4 (24,0–29,9) | 27,9 (24,0–30,3) | 0,917 |
| Курение, n (%) | 35 (58,3%) | 15 (57,7%) | 20 (59%) | 0,930 |
| Злоупотребление алкоголем, n (%) | 12 (20%) | 5 (19,2%) | 7 (20,6%) | 0,897 |
| Индекс Charlson, баллы, Me (ИИ) | 6,0 (5,0–8,0) | 7,0 (4,8–8,0) | 5,0 (4,8–7,3) | 0,274 |
| ЦВЗ, n (%) | 17 (28,3%) | 9 (34,6%) | 8 (23,5%) | 0,346 |
| Хронические заболевания легких, n (%) | 7 (11,7%) | 5 (19,2%) | 2 (5,9%) | 0,111 |
| СД 2 типа, n (%) | 26 (43,3%) | 8 (30,7%) | 18 (53%) | 0,086 |
| ГБ, n (%) | 58 (96,7%) | 24 (92,3%) | 34 (100%) | 0,100 |
| ИБС, n (%) | 45 (75%) | 20 (77%) | 25 (73,5%) | 0,764 |
| Атеросклероз мезентериальных артерий, n (%) | 36 (60%) | 15 (57,7%) | 21 (61,7%) | 0,750 |

Примечание. ХИНК – хроническая ишемия нижних конечностей, ИМТ – индекс массы тела, ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания, СД – сахарный диабет, ГБ – гипертоническая болезнь, ИБС – ишемическая болезнь сердца; p – достоверность различий между показателями пациентов 1-й и 2-й групп. Характер различий между группами оценивался по критерию Манна – Уитни и критерию χ^2 .

терий – у 36 (60%) пациентов и не отличалась у больных с ХИНК и без ХИНК. В целом различий в частоте сопутствующей патологии в сравниваемых группах не установлено, определялась тенденция к более частой встречаемости СД 2 типа во 2-й группе больных (табл. 1).

Заболевания верхних отделов ЖКТ были выявлены у 53 (88,3%) пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей, среди них эрозивно-язвенные поражения верхних отделов ЖКТ были выявлены у 34 (64,2%). Структура эрозивно-язвенных гастропатий у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей представлена на рисунке 1. Наиболее часто у пациентов, включенных в исследование, присутствовало сочетание эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), на втором месте практически с одинаковой частотой – эрозии ДПК или язвенная болезнь желудка.

Между пациентами 1-й и 2-й групп выявлены статистически значимые различия в частоте заболеваний верхних отделов ЖКТ: у пациентов без ХИНК данный показатель составил 20 (77,0%), при наличии ХИНК – 33 (97%), p=0,017. Клинико-эндоскопические признаки ГЭРБ присутствовали с одинаковой частотой у пациентов с различной тяже-

**Рис. 1.** Структура эрозивно-язвенных гастродуоденитов у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей**Таблица 2.** Частота, факторы риска и клинические проявления заболеваний верхних отделов ЖКТ у пациентов с атеросклерозом нижних конечностей

| Показатель | Все пациенты (n=60) | 1-я группа Пациенты без ХИНК (n=26) | 2-я группа Пациенты с ХИНК (n=34) | p |
|---|---------------------|--|--------------------------------------|--------------|
| ГЭРБ, n (%) | 8 (13,3%) | 3 (11,5%) | 5 (14,7%) | 0,721 |
| Эрозивно-язвенные гастродуодениты, n (%) | 34 (56,7%) | 9 (34,6%) | 25 (73,5%) | 0,024 |
| Хронический атрофический гастрит, n (%) | 21 (35%) | 8 (30,8%) | 13 (38,2%) | 0,548 |
| Хронический неатрофический гастрит, n (%) | 28 (46,7%) | 11 (42,3%) | 17 (50%) | 0,554 |
| Инфекция <i>H. pylori</i> , n (%) | 18 (30%) | 6 (23%) | 12 (35,3%) | 0,307 |
| Прием ацетилсалициловой кислоты, n (%) | 34 (56,7%) | 14 (53,8%) | 20 (58,8%) | 0,700 |
| Прием клопидогрела, n (%) | 8 (13,3%) | 4 (15,4%) | 4 (11,7%) | 0,683 |
| GSRS, n (%) | 29 (48,3%) | 8 (30,8%) | 21 (61,8%) | 0,094 |
| GSRS, сумма баллов, Me (ИИ) | 8,0 (3,6–10,9) | 8,0 (3,3–10,8) | 8,0 (4,0–11,0) | 0,756 |

Примечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ХИНК – хроническая ишемия нижних конечностей, ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, GSRS – Gastrointestinal Symptom Rating Scale; p – достоверность различий между показателями пациентов 1-й и 2-й групп. Характер различий между группами оценивался по критерию Манна – Уитни и критерию χ^2 .

стью атеросклероза артерий нижних конечностей (табл. 2). В большинстве случаев — у 5 (62,5%) пациентов диагностирована неэрозивная ГЭРБ, рефлюкс-эзофагит стадий А и В выявлен у 3 (37,5%). У пациентов с ХИНК эрозии и язвы желудка и ДПК встречались значимо чаще — в 25 (75,8%) случаев, среди больных без ХИНК — в 45% случаев ($p=0,024$). При изучении факторов риска ульцерогенеза установлено, что частота выявления инфекции *H. pylori* при морфологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки желудка составляла 30% и не различалась в сформированных группах (табл. 2). Следует отметить, что часть пациентов на момент ЭГДС получала ингибиторы протонной помпы (ИПП) и антибактериальную терапию при наличии инфекционных осложнений.

В настоящее время тактика ведения пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей включает обязательное назначение антиагрегантов [3], частота приема которых проанализирована в таблице 2. По нашим данным, не установлено значимых межгрупповых различий в частоте приема ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела (табл. 2). Потребность в приеме НПВП отметили 5 (8,3%) больных с атеросклерозом артерий нижних конечностей, при этом у больных без ХИНК она составила 3,3%, среди пациентов с ХИНК — 5%. В целом ИПП получали 10% больных, при этом не было выявлено статистически значимых различий в назначении ИПП в 1-й и 2-й группах ($p=0,603$).

Обращает на себя внимание то, что клинические проявления заболеваний верхних отделов ЖКТ присутствовали только у 29 (48,3%) больных (соответственно 8 (31%) в 1-й группе и 21 (61,8%) во 2-й группе, $p=0,094$). При этом частота встречаемости абдоминальной боли составила 26,7% (в 1-й группе — 5 (19,2%) пациентов, во 2-й группе — 11 (33,3%) пациентов), диспепсического синдрома — 25% (в 1-й группе — 4 (20%), во 2-й группе — 11 (32,3%)), рефлюкс-синдрома — 20% (в 1-й группе — 3 (11,5%), во 2-й группе — 9 (26,5%)).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, среди пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей в 64,2% случаев выявлены эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны, которые чаще встречались у больных с ХИНК. Клинические проявления заболеваний верхних отделов ЖКТ присутствовали только у 48,3% больных, их выраженность не зависела от тяжести атеросклероза артерий нижних конечностей. Пациенты с ХИНК и без нее не различались в частоте выявления инфекции *H. pylori*, злоупотребления алкоголем, курения, приема антиагрегантов и НПВП, что обосновывает дальнейший интерес к изучению патогенетических факторов ульцерогенеза у данной категории больных.

Литература

- Olinic D.M., Spinu M., Olinic M. et al. Epidemiology of peripheral artery disease in Europe: VAS Educational Paper. *Int Angiol.* 2018;37:327–334.
- Conte M.S., Bradbury A.W., Kolh P. et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg.* 2019;69:3S–12S.
- Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L. et al. Editor's choice — 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European society for vascular surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;55:305–368.
- Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A. et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc. Surg.* 2007;45(suppl S):S5–S67.
- Abu Dabrh A.M., Steffen M.W., Undavalli C. et al. The natural history of untreated severe or critical limb ischemia. *J. Vasc. Surg.* 2015;62:1642–1651.
- Criqui M.H., Alberts M.J., Fowkes F.G. et al. Atherosclerotic peripheral vascular disease symposium II: screening for atherosclerotic vascular diseases: should nationwide programs be instituted? *Circulation.* 2009;119(25):e604.
- Мельников М.В., Сабодаш В.В., Апресян А.Ю. Состояние слизистой оболочки проксимальных отделов желудочно-кишечного тракта у больных периферическим атеросклерозом. *Фундаментальные исследования.* 2013;2(1):117–120. [Melnikov M.V., Sabodash V.B., Apresyan A.Y. Condition of the mucosa of the proximal gastrointestinal in patients with peripheral atherosclerosis. *Fundamental research.* 2013;2(1):117–120 (in Russ.).]
- Олевская Е.Р., Шустова З.С., Тарасов А.Н. Усовершенствование эндоскопического лечебно-диагностического алгоритма у пациентов сосудистого профиля. *Вестник Челябинской областной клинической больницы.* 2011;1(12):84. [Olevskaya E.R., Shustova Z.S., Tarasov A.N. Improvement of the endoscopic diagnostic and treatment algorithm in patients with a vascular profile. *Bulletin of the Chelyabinsk Regional Clinical Hospital.* 2011;1(12):84 (in Russ.).]
- Максин А.А., Смолькина А.В., Шабает П.М., Рогова Ю.Ю. Гастродуоденальные заболевания у больных с критической ишемией нижних конечностей. *Журнал МедиАль.* 2012;1(4):20–22. [Maksin A.A., Smolkina A.V., Shabaev P.M., Rogova Y. Y. Gastroduodenal diseases in patients with critical lower limb ischemia. *Magazine MediAl.* 2012;1(4):20–22 (in Russ.).]
- Navas C.M., Patel N.K., Lacy B.E. *Gastroparesis: Medical and Therapeutic Advances. Digestive Diseases and Sciences.* 2017;62(9):2231–2240.
- Генкель В.В., Никушкина К.В., Никонова Т.И., Шапошник И.И. Атеросклероз периферических артерий и показатели низкоинтенсивного воспаления у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет.* 2018;21(3):178–185. [Genkel V.V., Nikushkina K.V., Nikonova T.I., Shaposhnik I.I. Peripheral arterial disease and indicators of low-grade inflammation in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus.* 2018;21(3):178–185 (in Russ.).]
- Acosta S. Epidemiology of mesenteric vascular disease: clinical implications. *Semin Vasc Surg.* 2010;23(1):4–8.
- Бархатов И.В., Бархатова Н.А. Хроническая мезентериальная недостаточность в экстренной хирургической практике. *Практическая медицина.* 2018;2(113):27–33. [Barkhatov I.V., Barkhatova N.A. Chronic mesenteric insufficiency in emergency surgical practice. *Practical medicine.* 2018;2(113):27–33 (in Russ.).]
- Евсегнеева И.В., Долгушина А.И. Применение Мексидола в лечении больных пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями ЖКТ в сочетании с атеросклерозом брюшной аорты и возрастными макулярной дегенерацией. *Эффективная фармакотерапия.* 2014;30:18–23. [Evsegneeveva I.V., Dolgushina A.I. The use of Mexidol in the treatment of elderly patients with chronic diseases of the gastrointestinal tract in combination with atherosclerosis of the abdominal aorta and age-related macular degeneration. *Effective pharmacotherapy.* 2014;30:18–23 (in Russ.).]
- Ивашкин В.Т. Клинические рекомендации. *Гастроэнтерология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.* [Ivashkin V.T. *Clinical recommendations. Gastroenterology. M.: GEOTAR-Media; 2008 (in Russ.).]*
- Kulich K.R. Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GIRS) and Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD) questionnaire in dyspepsia: A six-country study. *Health Qual Life Outcomes.* 2008;6:12.
- Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., McKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis.* 1987;40(5):373–383.
- Babor T. From clinical research to secondary prevention: international collaboration in the development of the Alcohol Use Disorders Identification Test 155(AUDIT). *Alcohol Health Res World.* 1989;13:371–374.
- Банерджи А. Медицинская статистика понятным языком: вводный курс. М.: *Практ. медицина.* 2007. [Banerzhi A. *Medical statistics in plain language: introductory course. M.: Pract. medicine, 2007 (in Russ.).]*

III междисциплинарная научная
конференция Московского региона

4 февраля 2020 г.
Москва

Современные алгоритмы и стандарты лечения в гастроэнтерологии и гепатологии

*Подано на аккредитацию в НМО
Участие бесплатное*



Место проведения:
Москва, ул. Новый Арбат, д. 36

 **GASTROMEDFORUM**
Подробная информация и регистрация
www.gastromedforum.ru



Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования
«ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
Управления делами Президента Российской Федерации

Возможности снижения риска НПВП-гастропатии у больных остеоартритом

Профессор В.Н. Дроздов, профессор Е.В. Ших, профессор Н.Б. Лазарева

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Остеоартрит (ОА) — это дегенеративное заболевание суставов, поражающее в основном суставной хрящ. При ОА пациенты испытывают боль практически постоянно, т. к. в основе заболевания лежит воспаление. НПВП являются одним из наиболее часто применяемых при ОА классов препаратов, поскольку они обладают противовоспалительным и анальгетическим эффектами. Однако при неоспоримой анальгетической эффективности НПВП обладают выраженными побочными эффектами, в т. ч. в отношении желудочно-кишечного тракта. Логичным видится назначение комплексной противовоспалительной терапии, которая воздействует на патогенез заболевания, приводит к снижению болевого компонента, а также нивелирует нежелательные явления со стороны слизистой желудка, вызванные применением НПВП. В связи с этим стоит отметить препарат Алфлутоп, который имеет многолетний опыт применения; доказанную клиническую эффективность в отношении уменьшения как воспаления, так и болевого компонента, подтвержденную на практике; пациент-ориентированную фармакоэкономическую составляющую, которая проявляется в последующем снижении потребности в НПВП; потенциальный гастропротективный эффект, показанный в доклинических и клинических исследованиях. Все эти аргументы позволяют рекомендовать Алфлутоп в качестве препарата стартовой терапии из группы SYSADOA у пациентов с остеоартритом, особенно принимающих НПВП.

Ключевые слова: остеоартрит, НПВП, гастропатия, дефект, язва, гастропротекция, доклиническое исследование, лабораторные животные, плацебо-контролируемое клиническое исследование.

Для цитирования: Дроздов В.Н., Ших Е.В., Лазарева Н.Б. Возможности снижения риска НПВП-гастропатии у больных остеоартритом. РМЖ. 2019;12:74–78.

ABSTRACT

Possibilities of reducing the NSAID gastropathy risk in patients with osteoarthritis

V.N. Drozdov, E.V. Shikh, N.B. Lazareva

Sechenov University, Moscow

Osteoarthritis (OA) is a degenerative joint disease that primarily affects the articular cartilage. In OA, patients experience pain almost constantly, as the disease is based on inflammation. NSAIDs are one of the most commonly used classes of drugs in OA because they have anti-inflammatory and analgesic effects. However, with undeniable analgesic efficacy, NSAIDs have pronounced adverse events, including those in the gastrointestinal tract. It seems logical to prescribe complex anti-inflammatory therapy, which affects the disease pathogenesis, leads to a decrease in the pain component, as well as levels the adverse events in the gastric mucosa caused by the NSAIDs use. In this regard, it is worth noting the drug Alflutop, which has: many years of administration experience; proven clinical efficacy, confirmed in practice (both in reducing inflammation and pain component); patient-oriented pharmacological economical part, which manifests itself in the subsequent reduction of the NSAIDs need; potential gastroprotective effect, confirmed in preclinical and clinical studies. All these arguments allow recommending Alflutop as a first-line drug from the SYSADOA group in patients with OA, especially those taking NSAIDs.

Keywords: osteoarthritis, NSAIDs, gastropathy, defect, ulcer, gastroprotection, preclinical study, laboratory animals, placebo-controlled clinical study.

For citation: Drozdov V.N., Shikh E.V., Lazareva N.B. Possibilities of reducing the NSAID gastropathy risk in patients with osteoarthritis. RMJ. 2019;12:74–78.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно определению ВОЗ остеоартрит (ОА) — это дегенеративное заболевание суставов, поражающее в основном суставной хрящ [1, 2]. Частота возникновения заболевания повышается с возрастом. ОА является одной из 10 самых распространенных причин инвалидности в развитых странах. Неправильный образ жизни, сопряженный с гиподинамией и продолжительными статическими нагрузками, снижение минеральной плотности кости, избыточная масса тела, метаболические нарушения (сахарный диабет 2 типа при наличии высокого уровня гликированного гемоглобина), генетическая предрасположенность

(семейный анамнез), травмы являются основными факторами риска развития ОА [3–5].

ВОЗ также относит к факторам риска возникновения ОА тяжелый физический труд (сельскохозяйственные работы, работа на приусадебном участке). При занятии тяжелым физическим трудом от 1 года до 9 лет риск развития ОА увеличивается в 4,5 раза, 10 лет и более — в 9,3 раза [1].

Распространенность ОА среди лиц старше 60 лет в различных странах мира в среднем составляет 9,6% у мужчин и 18,0% у женщин. При этом 80% больных ОА испытывают ограничение подвижности в суставе, 25% больных не могут выполнять большую часть повседневных физиологиче-

ских функций [1, 2]. Европейская лига против ревматизма (The European League Against Rheumatism, EULAR) дает свое определение, делая акцент на деталях патологического процесса поражения суставов: ОА — это заболевание суставов, характеризующееся клеточным стрессом и внеклеточной деградацией матрикса (хряща), возникающее в ответ на микро- и макроповреждение, с последующими анатомическими и физиологическими нарушениями (ремоделирование кости, образование остеофитов, воспаление, утрата нормальной функции сустава).

Основным симптомом ОА, ухудшающим качество жизни пациентов, является боль. Установлено, что пациенты испытывают боль практически постоянно, т. к. в основе заболевания лежит воспаление, но уровень боли имеет большую вариабельность ввиду многих факторов и напрямую далеко не всегда коррелирует с выраженностью изменений в суставе. В среднем по всем локализациям пациенты обозначали боль как 35,3 мм (максимум 54,4 мм) по 100-мм визуально-аналоговой шкале (ВАШ) [6]. Для купирования боли наиболее часто используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [7]. Они составляют примерно 5–10% от всех лекарств, назначаемых за год [8], являются одними из часто назначаемых препаратов у пожилых пациентов. Так, например, распространенность применения НПВП в общей практике у пациентов старше 65 лет достигает 96%, а 7,3% пациентов старше 60 лет получали хотя бы одно назначение НПВП в течение года [9, 10].

НПВП в ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРОЗА — «ЗА» И «ПРОТИВ»

Фармакологическая группа НПВП условно подразделяется на две подгруппы: селективные (с-НПВП) и неселективные (н-НПВП). Основной механизм действия НПВП связан с обратимой блокадой изоформ циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2). Фермент ЦОГ является основной мишенью для НПВП. Установлено, что ЦОГ-1 играет важную роль в поддержании устойчивости слизистой оболочки желудка (СОЖ) к повреждающему действию внешних агрессивных факторов — участвует в синтезе простагландинов (ПГ) классов E_2 и $F_{2\alpha}$, которые увеличивают секрецию слизи и бикарбонатов, поддерживают нормальный кровоток и тромбоцитарный гемостаз. ЦОГ-2 обнаруживается в незначительных количествах в нормально функционирующих тканях, но в большом количестве экспрессируется при развитии воспаления. Неселективные НПВП в терапевтических дозах блокируют не только ЦОГ-2, но и ЦОГ-1. Эта особенность определяет существенное различие между с-НПВП и н-НПВП по степени негативного влияния на ЖКТ [11–14].

На практике, конечно, ситуация не всегда складывается так однозначно. Перечислим наиболее частые побочные эффекты, возникающие при применении НПВП:

- гастроинтестинальная токсичность, проявляющаяся в виде диспепсических реакций, гастродуоденальных язв, гастроинтестинальных кровотечений и перфорации [14];
- среди кардиоваскулярных побочных эффектов описывают отеки, гипертонию, застойную сердечную недостаточность, инфаркт миокарда, инсульт и другие тромбоэмболические события [14];
- также выделяют нефротоксические эффекты, среди них: электролитные нарушения, гипернатриемия, отеки («почечные»), снижение скорости клубочко-

вой фильтрации, нефротический синдром, острый интерстициальный нефрит, почечно-папиллярный некроз, хронические заболевания почек [14];

- со стороны ЛОР-органов, дыхательной системы и кожи выделяют: ринорею, заложенность носа, что в дальнейшем может приводить к развитию риносинусита, полипозу носовой полости. При развитии данных осложнений в настоящее время говорят об обострении респираторного заболевания на фоне приема НПВП (NSAIDs-Exacerbated Respiratory Disease, NERD, ранее называли: симптомокомплекс «аспириновая триада» или синдром Самтера [Samter's syndrome]). Наличие хронического риносинусита утяжеляет течение бронхообструктивного синдрома [15].

В пожилом возрасте увеличивается количество принимаемых лекарственных препаратов, что повышает риски возникновения межлекарственных взаимодействий и побочных эффектов. Так, при совместном применении НПВП с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) возрастает риск повышения артериального давления за счет снижения антигипертензивного эффекта препарата. Совместное применение с НПВП антиромботических препаратов (аспирин, клопидогрел), производных варфарина и других антикоагулянтов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, глюкокортикостероидов может послужить патогенетическим звеном желудочно-кишечных кровотечений [14].

На текущий момент можно утверждать с уверенностью — риски гастроинтестинальных осложнений всегда есть в группе пациентов, принимающих НПВП в целом, но выше в группе пациентов, принимающих н-НПВП, нежели с-НПВП [16, 17].

Общее количество нежелательных явлений (НЯ), зафиксированных Росздравнадзором за период с 07.12.2008 г. по 31.08.2017 г. по 12 международным непатентованным наименованиям НПВП, зарегистрированным на территории РФ, составляет 6257 случаев. Наиболее часто НЯ регистрировались при приеме препаратов ацетилсалициловой кислоты (21,62%), диклофенака (18,55%), ибупрофена (13,55%), кеторолака (11,56%) [18].

Следует учесть, что в России имеются особенности назначения анальгетической терапии. Так, в нашей стране отсутствует практика последовательного подхода к обезболивающей терапии, когда в качестве препарата первой линии при умеренной боли рекомендуется парацетамол. Обычно предпочтение сразу же отдается более эффективным НПВП, как правило, доступным без рецепта, что способствует их бесконтрольному применению [12].

Резюмируя все вышесказанное, стоит отметить, что НПВП назначаются очень часто и различными специалистами. Как было сказано выше, имеется риск развития гастропатии и других НЯ на фоне применения НПВП. В рамках данной статьи привлекает к себе интерес нетривиальная мультидисциплинарная задача — снижение возможного развития НЯ у больных ОА на фоне применения НПВП. При ОА рекомендуются симптоматические препараты замедленного действия (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis, SYSADOA), в данную группу входят препараты как для перорального, так и для парентерального применения. Парентеральные формы заслуживают отдельного внимания в связи с большей биодоступностью (препарат не подвергается ферментативным превращениям и распаду под действием микробиоты кишечника). Одним из парентеральных препаратов из группы SYSADOA является препарат Алфлутоп.

Возможности применения SYSADOA у больных ОСТЕОАРТРОЗОМ

Алфлутоп — это лекарственный препарат, относящийся к фармацевтической группе стимуляторов репарации тканей, представляющий собой биоактивный концентрат из мелкой морской рыбы. Активная фармацевтическая субстанция является оригинальной по составу. В ней содержится большое количество сульфатированных гликозаминогликанов и других мукополисахаридов, аналогичных матриксу гиалинового хряща: хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат, низкомолекулярные полипептиды (≤ 50 кДа); основные аминокислоты и жирные кислоты, микроэлементы, такие как Ca, Na, K, Fe, Mg и др. Данный уникальный состав препятствует разрушению макромолекулярных структур и поддерживает функционирование внеклеточного матрикса соединительной, хрящевой и костной ткани. Обладает хондропротективным и противовоспалительным эффектами за счет снижения активности ферментов коллагеназы фибробластов, или матриксной металлопротеиназы-1 (matrix metalloproteinase-1, MMP-1), эластазы макрофагов, или матриксной металлопротеиназы-12 (matrix metalloproteinase-12, MMP12), и гиалуронидазы [19]. Доказательная база препарата основана на исследованиях *in vitro* и многочисленных клинических исследованиях.

В исследовании *in vitro* показан противовоспалительный эффект, который достигается путем отрицательной регуляции воспалительного каскада: снижением экспрессии генов интерлейкинов (ИЛ) различных классов, ядерного фактора каппа Б (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-kB), агреканызы (ADAMTS-4). В частности, ингибируется экспрессия цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-1 β , отмечено снижение уровня интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-8), фактора роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor, VEGF) и снижение уровня факторов агрессии за счет антиоксидантной активности (внутриклеточное содержание пероксида водорода снижается на 50%, супероксид аниона — на 31% в присутствии препарата Алфлутоп) [20–23]. Было продемонстрировано увеличение экспрессии основного компонента межклеточного матрикса — агрекана при сравнении с контрольными клетками. Препарат обеспечивает поддержание постоянства клеточного цикла за счет увеличения индекса пролиферации хондроцитов на стандартизированной клеточной линии человека; модулирует высвобождение трансформирующего фактора роста- β (transforming growth factor- β , TGF- β) — основного сигнала синтеза структурных белков [24].

В многоцентровом слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с ОА коленных суставов был показан структурно- и симптом-модифицирующий эффект: обнаружено значительное уменьшение случаев остеосклероза и возникновения остеофитов, а также сужения суставной щели, определялось статистически достоверное большее снижение интенсивности боли и потребности в НПВП в группе пациентов, получавших Алфлутоп, по сравнению с получавшими плацебо [25].

Совместное использование Алфлутопа и НПВП было изучено в одном из пилотных исследований, в ходе которого определялись уровни защитных ПГ в СОЖ [26, 27]. Основными критериями включения были: наличие подтвержденного диагноза ОА (на основании критериев Американского ревматологического колледжа [American College of Rheumatology, ACR] 1987), болевой и воспалительный синдром, НПВП-гастропатия, подтвержденная при эндоскопическом исследова-

нии. Основанием для продолжения анальгетической терапии являлись: интенсивность боли при ходьбе более 30 м, боли по ВАШ и ограничение функции сустава, функциональный индекс WOMAC > 150 мм. В исследование включили 40 пациентов, которые составили две группы: основную и контрольную. В основной группе больные проходили 20-дневный курс лечения препаратом Алфлутоп по 1 мл каждый день в условиях стационара, где за ними осуществлялось клиническое наблюдение. ЭГДС проводилась еженедельно после начала лечения, общий анализ крови, общий анализ мочи и биохимическое исследование крови выполняли по окончании курса лечения препаратом. В контрольную группу включили 20 пациентов, сопоставимых по возрасту и полу, назначенной терапии, за одним исключением — для них НПВП-терапия была заменена на прием трамадола в суточной дозе 200 мг в связи с развившейся гастропатией. Все пациенты перед включением в исследование проходили следующее обследование: клинический осмотр, рентгенографию суставов, УЗИ брюшной полости, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови (общий белок, билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ, глюкоза, мочевины, креатинин), ЭГДС. Также проводились исследование уровней ПГ E₂ и F_{2 α} в слизистой желудка и тест на наличие инфицирования *H. pylori*.

Лечение гастропатии проводилось одинаково у всех пациентов по следующей схеме: омепразол 20 мг 2 р./сут в течение 3 нед., при выявлении *H. pylori* (по данным быстрого уреазного теста) все больные получали стандартную эрадикационную терапию.

По результатам исследования все пациенты отметили улучшение своего состояния. Врачи также фиксировали улучшение клинического течения ОА у 100% больных. Таким образом, Алфлутоп оказывал хорошее обезболивающее и противовоспалительное действие у пациентов с ОА, уменьшал его клинические проявления, улучшал подвижность суставов и качество жизни больных в целом.

Течение НПВП-гастропатии имело свои клинические особенности, которые заключались в невыраженном болевом синдроме, а у 8 больных болевой синдром вообще отсутствовал, также у 9 больных не отмечалась изжога, и только диспепсические явления (тошнота, отрыжка, тяжесть в желудке) отмечались в 100% случаев. При совместном применении препарата Алфлутоп и стандартной противоязвенной терапии у пациентов с ОА и НПВП-гастропатией к 4–7-му дню отмечалось исчезновение клинических симптомов, а к 14-му дню терапии произошло заживление дефектов слизистой желудка. В данной группе больных отмечено ускорение эпителизации язвенных и эрозивных дефектов — на 2–4 дня раньше, чем при стандартном лечении язвенной болезни. Возможными механизмами такого положительного эффекта могут являться: повышение необходимой для эпителизации гиалуроновой кислоты, содержание которой при применении Алфлутопа повышается, и восстановление уровней гастропротективных ПГ (табл. 1).

Таблица 1. Уровни простагландинов в слизистой желудка у пациентов с остеоартритом

| | |
|-------------------------------------|--|
| На фоне приема НПВП (до лечения) | ПГ _{E₂} 846±83,2 ПГ _{F_{2α}} 665±76,5 (p<0,05) |
| На фоне лечения препаратом Алфлутоп | ПГ _{E₂} 1451±91,4 ПГ _{F_{2α}} 1081±81,3 |
| Нормальные значения | ПГ _{E₂} 1340±121,5 ПГ _{F_{2α}} 956±94,3 |



АЛФЛУТОП

ЗДОРОВЬЕ СУСТАВОВ В НАДЕЖНЫХ РУКАХ



- 💧 Достоверное уменьшение боли
- 💧 Улучшение функции суставов
- 💧 Достоверное повышение уровня гиалуроновой кислоты в суставной щели
- 💧 Уменьшение деградации матрикса суставного хряща*

ПОВЫШАЕТ УРОВЕНЬ ЗАЩИТНЫХ P_g В СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА**



BIOTENOS
115432, Москва,
пр-т Андропова,
д. 18, корп. 6
8 (495) 150-24-71
www.alflutop.ru

* Л.И. Алексеева, Е.П. Шарапова, Е.А. Таскина, Н.В. Чичасова, Г.Р. Имамединова, Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, Л.Н. Денисов. Много-центровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2014; 52(2): 174-177. DOI:10.14412/1995-4484-2014-174-177.

** В.Н. Дроздов и соавт. Алфлутоп – в современной симптом- модифицирующей терапии остеоартрита. Терапевтический архив. 2019, №5.



ЗдоровьеСуставов.рф

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

РУП N012210/01

Реклама

Таким образом, Алфлутоп обладает гастропротективным свойством, которое связано с нормализацией синтеза ПГ в слизистой желудка и может служить препаратом выбора у больных ОА с развившейся НПВП-гастропатией.

Гастропротективное действие Алфлутопа при внутримышечном (в/м) введении было доказано в доклиническом исследовании на животных (крысах) с гастропатией, индуцированной внутрижелудочным (в/ж) введением диклофенака в дозе 4 мг/кг в течение 20 дней. Животных (n=120) разделили на 6 равных групп. В 1-й (контрольной) группе животные получали дистиллированную воду в/ж и физиологический раствор в/м. Во 2-й и 5-й группах животные получали диклофенак в/ж и физиологический раствор в/м. В 3-й группе животным вводили в/ж дистиллированную воду и в/м Алфлутоп в дозе 0,45 мл/кг. В 4-й и 6-й группах крысам вводили Алфлутоп в/м и диклофенак в/ж. У животных из 1–4-й групп определяли содержание в гомогенатах желудков гастропротективных ПГ: ПГЕ₂, ПГФ_{2α}, ПП₂ и 6-кетоПГФ_{1α} на 21-й день исследования и на 41-й день (через 20 дней периода отсроченного наблюдения). В 5-й и 6-й группах животных проводили патоморфологическое исследование желудка на 21-й и 35-й дни исследования.

У животных, получавших только диклофенак 20 дней, зарегистрировано значимое снижение уровней ПГЕ₂, ПГФ_{2α} и 6-кетоПГФ_{1α} по сравнению с данными показателями у животных, не получавшими НПВП. Уже на 21-й день исследования у животных, получавших Алфлутоп, отмечалось повышение сниженного уровня ПГФ_{2α} (рис. 1). На 35-й день эксперимента у крыс, которым вводили Алфлутоп, отмечено снижение частоты и выраженности десквамации эпителия, что было статистически значимо (p<0,05), и снижение частоты встречаемости патологических изменений на 30% по окончании периода введения и после периода восстановления по сравнению с данным показателем у животных из контрольной группы. На 41-й день по сравнению с контролем терапия препаратом Алфлутоп на фоне введения диклофенака привела к нормализации уровня ПГЕ₂ и 6-кетоПГФ_{1α} (рис. 1), вместе с тем не было отмечено существенного влияния на уровни ПГ у здоровых особей. У животных, получавших вместо Алфлутопа в/м физиологический раствор, после отмены диклофенака на 41-й день не произошло восстановления уровня ПГ, а наблюдалось еще большее снижение их концентраций по сравнению с 21-м днем эксперимента.

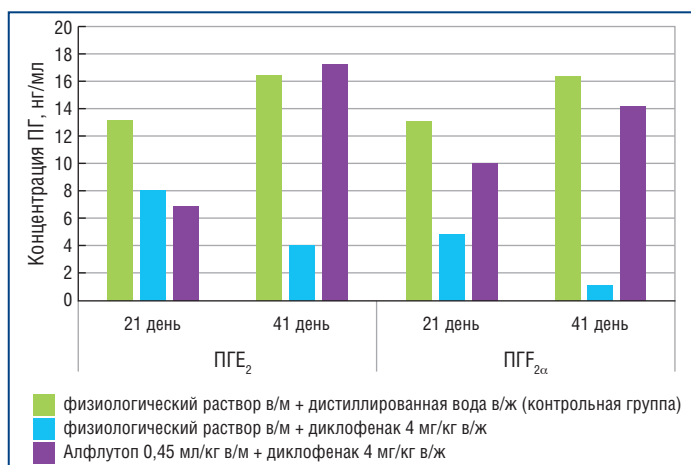


Рис. 1. Количественное содержание гастропротективных простагландинов в гомогенатах желудка крыс

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение ОА, в т. ч. при наличии коморбидных заболеваний, остается актуальным вопросом. Применение НПВП, особенно без назначений врача или в течение длительного времени, часто может приводить к развитию осложнений со стороны ЖКТ. Одним из способов улучшения результатов лечения ОА является применение хондропротекторов с дополнительными эффектами. Алфлутоп имеет доказанную клиническую эффективность, подтвержденную длительным опытом практического применения и в плацебо-контролируемом клиническом исследовании (структурно- и симптом-модифицирующий эффекты), а также по результатам приведенных в статье исследований, свидетельствующих о наличии гастропротективного действия, связанного со стимулирующим влиянием на сниженный в результате приема НПВП уровень простагландинов слизистой оболочки желудка [28].

Все эти преимущества позволяют рекомендовать Алфлутоп в качестве стартового препарата группы SYSADOA в терапии пациентов с ОА, особенно принимающих НПВП. Конечно, необходимо продолжить изучение этих эффектов в более масштабных клинических исследованиях.

В заключение можно говорить о том, что потенциальное гастропротективное действие препарата открывает новые возможности снижения риска возникновения НЯ обезболивающей и противовоспалительной терапии НПВП.

Благодарность

Компания «К.О. Биотехнос С.А.» поддерживала техническую редакцию статьи и обеспечивала взаимодействие между авторами настоящей публикации.

Литература

- Chronic diseases and health promotion. (Электронный ресурс). URL: <https://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/> (дата обращения 08.07.2019).
- Priority Medicines for Europe and the World 2013 Update. 6. Priority diseases and reasons for inclusion. (Электронный ресурс). URL: https://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/Ch6_12Osteo.pdf (дата обращения 08.07.2019).
- Musumeci G., Aiello F.C., Szychlinska M.A. et al. Osteoarthritis in the XXIst Century: Risk Factors and Behaviours that Influence Disease Onset and Progression. International Journal of Molecular Sciences. 2015;16(3):6093–6112. DOI: 10.3390/ijms16036093.
- Van Tunen J.A.C., Peat G., Bricca A. et al. Association of osteoarthritis risk factors with knee and hip pain in a population-based sample of 29–59 year olds in Denmark: a cross-sectional analysis. BMC Musculoskeletal Disorders. 2018;19:300. DOI: 10.1186/s12891-018-2183-7.
- Epidemiology of Osteoarthritis: Literature Update. Current Opinion in Rheumatology. 2018;30(2):160–167.
- Allenzyx K.D., Coffmanyk C.J., Golightly Y.M. et al. Daily pain variations among patients with hand, hip, and knee osteoarthritis. Osteoarthritis and Cartilage. 2009;17:1275–1282. DOI: 10.1016/j.joca.2009.03.021.
- Abdulla A., Adams N., Bone M. et al. Guidance on the management of pain in older people. Age Ageing. 2013;42(Suppl 1):i1–57.
- Onder G., Pellicciotti F., Gambassi G., Bernabei R. NSAID-related psychiatric adverse events: who is at risk? Drugs. 2004;64:2619–2627.
- Pilotto A., Franceschi M., Leandro G., Di Mario F. NSAID and aspirin use by the elderly in general practice: effect on gastrointestinal symptoms and therapies. Drugs Aging. 2003;20:701–710.
- Vandraas K.F., Spigset O., Mahic M., Slordal L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: use and co-treatment with potentially interacting medications in the elderly. Eur J Clin Pharmacol. 2010;66:823–829.
- Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). М.: Анко; 2000 [Nasonov E.L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (Perspectives for use in medicine). M.: Anko; 2000 (in Russ.)].
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4–23. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Yakhno N.N. et al. Clinical recommendations “The rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice”. Modern rheumatology. 2015;9(1):4–23 (in Russ.)].

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

XIV Национальный конгресс терапевтов. Персонализированная терапия кислотозависимых заболеваний ЖКТ (пострелиз)

21 ноября 2019 г. в Москве в рамках XIV Национального конгресса терапевтов состоялся симпозиум «Персонализированная терапия кислотозависимых заболеваний ЖКТ». Заседание открыл председатель Леонид Борисович Лазебник, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, президент Научного общества гастроэнтерологов России (Москва), с докладом «Повышение приверженности лечению — ключевой фактор успешности эрадикационной *H. pylori* терапии».

November 21, 2019, Symposium on “Personalized therapy of acid-dependent gastrointestinal diseases” was held within the XIV National Congress of Therapists. The meeting was opened by the Chairman Leonid B. Lazebnik (MD, PhD, Professor of the Department of Outpatient Therapy, Faculty of General Medicine at the A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Chairman of the Russian Scientific Society of Gastroenterologists; Moscow) making the report on “Adherence improvement to the treatment — key factor in the success of *H. pylori* eradication therapy”.



Профессор **Леонид Борисович Лазебник** отметил, что после открытия *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) Barry Marshal в 1982 г. были установлены молекулярные механизмы канцерогенеза: *H. pylori* вызывает генетическую нестабильность клеток эпителия. По данным Маастрихтского V / Флорентийского консенсусного отчета 2017 г., *H. pylori* признана основным этиологи-

ческим фактором рака желудка (уровень доказательности 1a, класс рекомендаций А). Как минимум 90% рака желудка обусловлены инфицированием *H. pylori*, причем риск одинаков для опухолей кишечного и диффузного типа.

По данным ВОЗ, рак желудка занимает 5-е место в мире в структуре онкологической заболеваемости (после рака легких, молочной железы, колоректального рака и рака простаты) и 4-е место в структуре смертности от онкологических заболеваний. Пятилетняя выживаемость составляет менее 20%. Наиболее распространен рак желудка в Восточной Азии (что связано с острой пищей), затем — в Центральной и Восточной Европе. В России рак желудка среди всех злокачественных заболеваний занимает 3-е место у мужчин и 6-е место у женщин. По данным С.А. Куриловича, в Сибири распространенность *H. pylori* составляет у взрослых 70,8%, у подростков — 55,4, у детей — 43,0%. По результатам исследования Д.С. Бордина и соавт., в Москве распространенность *H. pylori* составила 49,8%, в Казани — 67,0%.

Среди основных факторов риска некардиального рака желудка на 1-м месте стоит инфицирование *H. pylori*, за ним следуют высокое содержание в диете поваренной соли (больше 16 г/сут), табакокурение, злоупотребление алкоголем (около 150 мл 40% алкоголя в сутки), генетические факторы (полиморфизм генов интерлейкинов), половая принадлежность (соотношение мужчин и женщин 2:1). Однако влияние факторов внешней среды вторично по отношению к инфицированию *H. pylori*.

Международное агентство по исследованию рака ВОЗ (IARC) рассматривает эрадикацию *H. pylori* как стратегию профилактики рака желудка. Ранняя эрадикация снижает риск развития рака желудка у больных пептической язвой.

Своевременная эрадикация *H. pylori* достоверно снижает риск рака желудка и улучшает долгосрочный прогноз жизни пациента.

Важны также диета и определенный образ жизни (отказ от курения, злоупотребления алкоголем, диета с достаточным потреблением овощей и фруктов). По результатам исследования EPIC (500 тыс. пациентов) выявлена обратная, но недостоверная ассоциация потребления 100 г свежих овощей в день (отношение рисков 0,66 (95% доверительный интервал: 0,35–1,22) с раком желудка кишечного типа. Употребление свежих фруктов не снижает риск некардиального рака желудка. Положительный эффект овощей и фруктов объясняется содержанием в них не только витаминов, но и антиоксидантов, они фактически являются пребиотиками, которые «кормят» здоровую микробиоту человека.

Эрадикация *H. pylori* более чем у 90% пациентов — это целевой уровень, который не встречается в Европе, субоптимальный уровень — 80–90% — также наблюдается редко, чаще имеет место недостаточная эрадикация — менее 80%. По результатам анализа данных 2360 больных, получавших терапию первой линии в России (Европейский регистр *Helicobacter pylori*, Hp-EuReg), длительность антихеликобактерной терапии в 9,4% случаев составила 7 дней, в 65,3% — 10 дней, в 25,3% — 14 дней. При этом эффективность эрадикации при использовании тройной терапии (ингибиторы протонной помпы (ИПП), амоксициллин, кларитромицин) составила (per protocol) 67,6% при 7-дневном курсе, 81,1% при 10-дневном и 86,7% при 14-дневном. При использовании тройной терапии с добавлением висмута трикалия дицитрата уровень эрадикации (per protocol) достиг 75% при 7-дневном курсе, 90,6% при 10-дневном и 93,6% при 14-дневном.

Рекомендуется квадротерапия в течение 14 дней, которая позволяет выйти на необходимый уровень эрадикации.

К факторам, снижающим комплаентность, относятся: низкая информированность больного о важности лечения и значимости инфекции, сложный режим приема, длительность терапии, боязнь побочных эффектов. К факторам, повышающим приверженность, относятся: повышение информированности и мотивации пациента, информированность и отношение врача к проблеме, контроль за лечением, выбор рациональной схемы лечения (препараты, режим, доза), компенсирование побочных эффектов препаратов, улучшение переносимости.

По результатам опроса 28 000 пациентов в 50 городах России, 61% опрошенных признали, что не соблюдают назначения врача по следующим причинам: дороговизна (24%), недоверие к назначению врача (15%), забывчивость (31%), другие причины (30%).

Причины возникновения резистентности к *H. pylori*:

1. Неадекватная антихеликобактерная терапия:
 - низкие дозы антибактериальных средств;
 - короткие курсы терапии;
 - неправильная комбинация препаратов в схеме;
 - несоблюдение кратности приема.
2. Бесконтрольное использование антибактериальных средств (преимущественно при инфекционных заболеваниях верхних дыхательных путей).
3. Использование некачественных лекарственных препаратов.

Серьезной проблемой служит появление полирезистентных штаммов *H. pylori*, частота неудачной эрадикации в этом случае составляет 65% и выше.

В 2017 г. вышли Рекомендации по профилактике и лечению эзофагогастроэнтероколитов, индуцированных НПВП (ИФОН-НПВП), согласно которым все ИПП (омепразол и др.) в рекомендованных дозах обладают одинаковой эффективностью в отношении снижения риска развития НПВП-гастропатий. ИПП, в меньшей степени ингибирующие P-450 (пантопразол или рабепразол), могут быть предпочтительны для профилактики и лечения гастропатий, вызванных применением НПВП и ан-

титромботических препаратов. Резистентность *H. pylori* к кларитромицину в России не превышает порога 15–20%.

Комбинация кларитромицина, амоксициллина и омепразола продолжает оставаться терапией первой линии.

Помимо выраженного противомикробного действия, создания высокой концентрации в слизистой оболочке желудка, кислотоустойчивости и длительного постантибиотического эффекта, кларитромицин разрушает матрикс бактериальных биопленок, тем самым увеличивая его проницаемость для других антибактериальных средств. Кроме того, кларитромицин имеет собственную противовоспалительную и иммуномодулирующую активность.

Омепразол быстро купирует болевой синдром, обладает некоторым бактерицидным действием в отношении *H. pylori*, повышает биодоступность кларитромицина, ингибирует бактериальную уреазу, обеспечивает кислотосупрессию.

В наборе таблеток и капсул Пилобакт® АМ сочетаются сразу 3 препарата, удобно упакованные для приема утром и вечером и маркированные цветом (розовым — для утреннего приема, синим — для вечернего), что упрощает прием и увеличивает приверженность пациентов терапии, а значит, и эффективность эрадикации. Комплексный препарат Пилобакт® АМ по своим свойствам полностью соответствует эрадикационной терапии первой линии, решает проблему низкой приверженности и увеличивает эффективность эрадикации *H. pylori* до 97%.



Продолжил симпозиум **Дмитрий Станиславович Бордин**, д.м.н., профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ФДПО, интернатуры и ординатуры ГБОУ ВПО «Тверской государственной медицинской университет» Минздрава России, главный внештатный специалист гастроэнтеролог Департамента здравоохранения г. Москвы, заведующий отделом патологии поджелудоч-

ной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта Московского клинического научного центра имени А.С. Логинова, выступлением на тему «**Рабепразол — в фокусе терапии рефлюксных эзофагитов**».

Профессор Д.С. Бордин отметил, что симптомы изжоги наблюдаются более чем у половины населения, при этом все симптомы и повреждения слизистой оболочки обусловлены гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). По монреальскому определению, ГЭРБ — это состояние, развивающееся, когда рефлюкс содержимого желудка сопровождается появлением беспокоящих пациента симптомов и/или развитием осложнений.

Наиболее эффективно назначение ИПП, хотя они и не влияют на моторику. Под руководством Л.Б. Лазебника было проведено 2 эпидемиологических исследования в Москве: первое показало, что 23% населения имеют признаки ГЭРБ, второе исследование, МЭГРЕ (2006), — что у 13% населения присутствует эпидемиологический

критерий ГЭРБ. Наиболее часто встречаются симптоматические формы заболевания, классическими проявлениями которых являются изжога и регургитация, снижающие качество жизни. В другой ситуации, когда в пищеводе возникают эрозии, а в дистальном отделе развивается рефлюкс-эзофагит (РЭ), важно не только купировать симптомы, но и залечить эрозии и добиться отсутствия прогрессирования заболевания (в противном случае создаются условия для формирования стриктуры пищевода, пищевода Барретта, аденокарциномы пищевода).

Необходимый контроль воспаления возможен только при адекватном контроле рефлюкса.

По Лос-Анджелесской классификации выделяют 4 степени РЭ в зависимости от величины и распространенности эрозии, самые тяжелые степени — С и D, когда наблюдаются большие и распространенные дефекты слизистой оболочки. Эти формы требуют особого внимания в связи с наибольшим риском развития стриктур, пищевода Барретта. Эпидемиологические эндоскопические исследования показывают, что не более трети больных с симптомами ГЭРБ имеют РЭ. Независимо от наличия эрозии выраженность симптомов одинакова, и они не являются предикторами эрозивного процесса. Но если, помимо изжоги, наблюдаются дисфагия, одинофагия (боли при проглатывании пищи), то это уже маркеры эрозий в пищеводе.

Еще один важный вопрос: может ли эндоскопически негативная форма перейти в эрозивную? На первом визите необходимо выяснить, получал ли уже пациент ИПП или это наивный пациент. Чаще всего пациенты приходят, уже получая лечение, поэтому исходная картина не ясна: либо эрозий не было, либо их нет из-за приема ИПП. В целом неэрозивная форма чаще всего не трансформируется в эрозивную. Так, Канадское исследование CADET-Prompt Endoscopy больных с изжогой до и после 50 лет выявило одинаковую частоту РЭ в обеих популяциях пациентов, хотя грыжи чаще встречались в более старшей возрастной группе, способствуя рефлюксу и развитию пищевода Барретта и стриктур — последствий длительного течения РЭ. Однако новых случаев, т. е. прироста РЭ, не было. Поэтому при эндоскопически негативном течении важно купирование симптомов, в то время как при наличии эрозий необходим еще и контроль.

По результатам другого эпидемиологического эндоскопического исследования распространенности эзофагита в Испании (2015) эзофагит легкой или средней тяжести выявлен у 12% пациентов, а тяжелый эзофагит — лишь у 0,8%. Причина этого в том, что 54% уже принимали ИПП. Поэтому истинная картина распространенности РЭ остается неясной.

Последний, Лионский консенсус показывает, что только эзофагит степени С и D, длинный сегмент пищевода Барретта и пептические стриктуры достоверно доказывают патологический рефлюкс. РЭ степени А и В не является надежным доказательством диагноза.

Источником кислоты в желудке является кислотный карман. Натощак кислота не вызывает изжоги, она развивается после еды. Сначала пища оказывает буферное действие, а потом возникает слой небуферизированной соляной кислоты около пищеводно-желудочного перехода, которая и является источником рефлюкса. Кислотный

карман — мишень, на которую необходимо воздействовать. В соответствии с рекомендациями препаратами выбора являются ИПП, необходимый курс лечения — 8 нед., как для облегчения симптомов, так и для устранения РЭ. Такая тактика эффективна примерно в 80% случаев, когда к 8-й нед. терапии наблюдается заживление эрозий и купирование симптомов. Однако при этом нельзя говорить об излечении: на 8-й нед. лишь создаются условия, чтобы не было рефлюкса. Как только больной прекращает прием ИПП, неминуемо возникает рецидив заболевания, поэтому возникает вопрос назначения поддерживающей терапии, которая обеспечивает ремиссию. Показано, что большие дозы ИПП более эффективны, меньшие дозы — менее эффективны, но потенциально более безопасны.

Важно, что в зависимости от эндоскопической картины необходима разная степень подавления кислотопродукции. При А и В степени РЭ выявлено небольшое закисление пищевода (более 8% времени), при РЭ С и D степени — значительно большее закисление, особенно в ночное время. В последней ситуации понадобятся большие дозы ИПП. ИПП снижают кислотопродукцию, повышают рН в желудке и уменьшают объем кислотного кармана. Если он уменьшается до такой степени, что перестает быть источником рефлюкса, это значит, что лечение достигло цели. Имеющийся спектр ИПП обеспечивает разную степень подавления кислотопродукции при разной степени РЭ. Для выбора оптимального ИПП в различных клинических ситуациях необходимо понимать некоторые особенности фармакокинетики.

ИПП проходят биотрансформацию (протонирование, превращение в активное вещество, которое образует ковалентную связь с цистеинами H^+K^+ -АТФазы, необратимо блокируя ее) и накапливаются в кислой среде секреторных канальцев париетальной клетки рядом с мишенью — протонной помпой. Важно, что в процессе протонирования к ИПП должен присоединиться ион водорода, чтобы его активировать. В результате приема ИПП уменьшается концентрация ионов водорода, и это происходит быстро, через 1,5–2 ч после приема ИПП. Очевидно, в результате эффекта ИПП становится настолько мало ионов водорода, что активация прекращается. Это лежит в основе рКа (показатель рН в секреторных канальцах париетальной клетки, при котором 50% ИПП сохраняют способность превращаться в активную форму). Есть две крайности у ИПП: наибольший рКа у рабепразола, наименьший — у пантопразола. Это означает, что рабепразол сохраняет способность активироваться в широком диапазоне рН, вплоть до наибольших значений рН в желудке, в то время как пантопразол обладает наименьшим потенциалом в подавлении кислотопродукции. Поэтому в определенной клинической ситуации надо пользоваться этими свойствами ИПП. Так, рабепразол наиболее эффективно подавляет кислотопродукцию, а значит, важен при эрадикации, устранении РЭ, т. е. в особенно тяжелых ситуациях. У пантопразола потенциал меньше, зато он действует длительно, способствуя контролю симптомов заболевания.

При разных нозологиях определяются разные целевые уровни подавления кислотопродукции.

При эрозивной форме РЭ средний рН в течение суток должен быть не меньше 4; в случаях поддерживающей терапии РЭ симптоматической формы или перекреста функциональной диспепсии существенного подавления кислотопродукции не требуется, поэтому актуален пантопразол. Если имеются внепищеводные проявления РЭ и целевой уровень рН — 6, то препарат выбора — рабепразол, способный активироваться в широком диапазоне рН и быстро подавлять кислотопродукцию с достижением высоких значений рН.

Особенностью рабепразола является то, что он метаболизируется преимущественно неферментативным путем и практически не задействует систему цитохромов, поэтому безопасен в плане лекарственного взаимодействия. Наличие дозировки 10 и 20 мг удобно для поддерживающей терапии и лечения тяжелого РЭ соответственно. Кроме того, препарат стимулирует продукцию муцина слизистой, оказывая цитопротективный эффект в отношении слизистой желудка и пищевода, что особенно важно при лечении РЭ. Новый рабепразол Ульцернил® уже представлен в 13 странах мира, производственная площадка Ульцернила сертифицирована по европейскому стандарту GMP.

На примере препарата Ульцернил® был построен образ пациента, для которого наиболее уместно использование препарата в клинической практике. Это пациент с эрозивной формой ГЭРБ, он нуждается в быстрой и сильной кислотосупрессии.

Высокий кислотосупрессивный потенциал и стимуляция выработки муцина — факторы, определяющие выбор в пользу Ульцернила.



Завершил серию докладов в рамках симпозиума **Владимир Ильич Симаненков**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, президент Ассоциации терапевтов Санкт-Петербурга, председатель Северо-Западного отделения РГА, докладом

«Пантопразол — в фокусе длительной терапии ГЭРБ при коморбидности».

Профессор В.И. Симаненков отметил, что на сегодня в РФ зарегистрированы 6 ИПП с различными МНН, в т. ч. около 80 препаратов с МНН омепразол. При выборе определенного ИПП важны такие факторы, как информированность врача, клиническая эффективность, нежелательные явления, лекарственные взаимодействия и фармакоэкономика, однако последний пункт не следует делать определяющим при рекомендации ИПП пациенту.

Каждому из кислотозависимых заболеваний соответствует свой критический уровень кислотности, который должен быть удержан в течение не менее 16 ч в сутки. Уро-

вень рН 6,5 может быть достигнут только введением парентеральных препаратов, в то время как более низкие значения достигаются применением пероральных средств. Для эрадикации целевым значением рН является 5.

Механизм действия всех 6 ИПП одинаков — необратимое ингибирование H^+/K^+ -АТФазы. ИПП отличаются только по двум параметрам:

- 1) по строению: 4 рацемата (смесь лево- и праворукающего) и 2 изофермента (эзомепразол и декслансопразол);
- 2) по метаболизму: 4 метаболизируются в основном CYP2C19, а 2 — отдельно (рабепразол и пантопразол). Пантопразол подвергается метаболизму 2-й фазы сульфотрансферазой цитозоля, а рабепразол подвергается тиоэтерификации. Эти 2 препарата из 6 ИПП отличаются именно наименьшим влиянием на CYP2C19, это важно, т. к. лекарственные взаимодействия осуществляются на уровне данного изофермента, поэтому пантопразол и рабепразол вызывают наименьший риск лекарственных взаимодействий.

У больных ГЭРБ с сопутствующим ожирением снижена активность печеночного CYP450, что может служить причиной нарушения кислотосупрессивного эффекта ИПП. Например, при III стадии ожирения стандартные дозы ИПП не действуют, в т. ч. из-за развития неалкогольной жировой болезни печени, влияющей на метаболизм. Поэтому для достижения оптимального кислотоснижающего эффекта у больных ГЭРБ с ожирением желательнее использовать ИПП, имеющий более низкую аффинность к печеночной CYP450 ферментной системе для минимального влияния на ее активность. Константа ингибирования CYP2C19 самая низкая у пантопразола, поэтому риск лекарственного взаимодействия с кардио- и гипогликемическими препаратами у него минимален.

Определенное клиническое значение имеет и длительность действия ИПП, у пантопразола она наибольшая.

По результатам исследования, 15-летний прием пантопразола не привел ни к развитию энтерохроматофильных опухолей желудка, ни к выраженным изменениям уровня гастрина, риск злокачественных новообразований не повышался, таким образом, показана высокая безопасность препарата при столь длительном применении.

Метаболическая активность пантопразола является важным аспектом в кислотосупрессии у пациентов с избыточной массой тела и/или сахарным диабетом 2 типа.

В серии статей освещено влияние пантопразола на состояние углеводного обмена. Оказалось, что он стимулирует β -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы и улучшает углеводный обмен, применение пантопразола коррелирует со снижением уровня гликированного гемоглобина почти на 1%.

Пантопразол можно использовать: у пожилых людей с ГЭРБ, язвенной болезнью желудка и НПВП-гастропатией; при длительной поддерживающей терапии (противорецидивная терапия ГЭРБ); у пациентов с сопутствующими заболеваниями, влияющими на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных препаратов, с ожи-



2 стороны медали

В ОДНОЙ БОРЬБЕ с КЗЗ*



Алгоритм выбора ИПП для эффективной кислотосупрессии



УЛЬЦЕРНИЛ® 10 МГ
Рабепразол 20 МГ

Для молодых активных пациентов:

- нуждающихся в быстрой и активной кислотосупрессии¹
- для курсовой терапии



Санпраз® 40 МГ
Пантопразол

Для коморбидных пациентов²:

- с кардиопатологией
- с метаболическим синдромом³
- для пожилых
- для длительной терапии ИПП⁴

При возникновении возможных нежелательных реакций (НР) на препараты компании Сан Фарма просьба информировать об этом нашего регионального представителя, а также медицинский отдел представительства компании Сан Фарма в России по телефону: +7(495) 234 56 11 (доб. 4) или по электронной почте drugsafety.russia@sunpharma.com. РУ Ульцернил: ЛПП-005045; РУ Санпраз: ЛПП-001183.

Представительство компании с ограниченной ответственностью «Сан Фармасьютикал Индастриз Лимитед» (Индия) г. Москва Адрес: 107023, Москва, Электровзаводская ул., д. 27, стр. 8, оф. 29. 30. Тел. +7 (495) 234-56-11

* Кислотозависимые заболевания. ** Слово «Скорость» носит сравнительный характер в сопоставлении со скоростью активации молекулы Рабепразол по сравнению с оме-, эзо-, лансо- и пантопразолом¹; Слово «Сила» носит сравнительный характер в сопоставлении мощности кислотосупрессии молекулы Рабепразол по сравнению с оме-, эзо-, лансо- и пантопразолом¹. 1. Marelli S., Pace F. //Expert Review Gastroenterology & Hepatology 6 (4), 423-435 (2012). 2. VI Московские соглашения. Эл. курс: www.nogr.org (26.02.2019). 3. K. Takebayashi et al. Effect of PPI on glycemic control. World J Diabetes 2015 August 25; 6(10). 4. Brunner G et al. Treatment with pantoprazole for up to 15 years in acid-peptic disease. Aliment.Pharmacol.Theor. 2012; 36(1): 37-47.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

рением, метаболическим синдромом; при полифармакотерапии; сопутствующем приеме препаратов с узким терапевтическим диапазоном (непрямые антикоагулянты, сердечные гликозиды, противоэпилептические средства и др.).

Санпраз® — это первый дженерик пантопразола в РФ. Препарат имеет длительный опыт применения на российском рынке (с 2006 г.), он единственный из доступных в нашей стране дженериков пантопразола, получивших одобрение FDA и MHRA (Британское правительственное агентство по лицензированию лекарственных средств). Санпраз® доступен и в пероральной (таблетки по 40 мг), и в инъекционной форме. По показаниям, кроме эрадикации, может назначаться 1 р./день.

В рамках дискуссии «Персонализированная терапия кислотозависимых заболеваний ЖКТ» обсуждался крайне актуальный вопрос — схема эрадикации при реинфекции.

Лекторы подчеркнули важность контроля успешной эрадикации. Контроль зачастую не проводится либо проводится с использованием неверных методов (серологического) и/или в неверные сроки. Контроль должен проводиться с помощью правильного метода (дыхательный C13-уреазный тест или анализ кала на антиген *H. pylori*) и в правильные сроки (не ранее чем через 30 дней после окончания лечения).

Подводя итоги дискуссии, можно выделить **основные преимущества препаратов.**

Пилобакт® АМ (кларитромицин, амоксициллин, омепразол) решает проблему низкой приверженности и увеличивает эффективность эрадикации *H. pylori* до 97%. Препарат выбора для пациентов, нуждающихся в первой линии эрадикации, минимизирует риски нарушения схемы эрадикации *H. pylori*. Увеличивает вероятность безрецидивной эрадикации. Классическое сочетание компонентов — кларитромицина, амоксициллина и омепразола — остается актуальным долгие годы за счет фармакологической синергии.

Ульцернил® обладает высоким потенциалом кислотосупрессии, не зависит от генного полиморфизма, минимально взаимодействует с системой цитохрома P450, стимулирует продукцию муцина.

Санпраз® характеризуется длительной кислотосупрессией (до 46 ч), минимальным взаимодействием с системой цитохрома P450, наиболее изученным профилем межлекарственного взаимодействия, его можно сочетать с клопидогрелом. Препарат прицельно воздействует на H⁺/K⁺-АТФазы париетальных клеток, улучшает контроль гликемии у пациентов с метаболическим синдромом и СД 2 типа.

Благодарность

Редакция журнала выражает благодарность компании «Сан Фармасьютикал Индастриз» за техническую помощь в обработке материала симпозиума.

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

XXV Международный конгресс “Гепатология сегодня”

даты проведения
20-22 марта 2020



РОПИП® Российское общество
по изучению печени

www.RSLS.ru

Влияние полиморфизма гена PNPLA3 на течение неалкогольной жировой болезни печени

Д.м.н. К.Л. Райхельсон¹, В.П. Ковязина¹, Д.В. Сидоренко², В.Д. Назаров², к.м.н. С.В. Лапин², В.Л. Эмануэль², к.м.н. Н.В. Марченко¹, д.м.н. Л.К. Пальгова¹, к.м.н. Э.А. Кондрашина¹, д.м.н. А.Ю. Барановский¹

¹ФГБОУ ВО СПбГУ, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить влияние полиморфизма I148M гена PNPLA3 на течение неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у жителей Санкт-Петербурга.

Материал и методы: в исследование включено 60 пациентов (женщин — 31, мужчин — 29) в возрасте от 29 до 83 лет с установленным диагнозом НАЖБП. Пациентам выполняли стандартные лабораторные и инструментальные исследования, а также проводили оценку структурных изменений печени при помощи транзиторной эластометрии с оценкой контролируемого затухания ультразвука (CAP). Определяли полиморфизм гена PNPLA3 I148M (rs738409 C>G) в образцах слюны пациентов методом real-time ПЦР.

Результаты исследования: гомозиготный тип мутации гена PNPLA3 (1-я группа) выявлен у 8 человек (13,3%), гетерозиготный вариант (2-я группа) — у 29 человек (48,3%), не обнаружено мутации (3-я группа) у 23 человек (38,3%). Статистически значимых различий между исследуемыми группами при оценке основных параметров метаболического синдрома не выявлено. Повышенные уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ) чаще встречались при наличии патологического аллеля I148M гена PNPLA3 ($p < 0,05$). У носителей гомозиготного варианта мутации отмечался более высокий уровень АЛТ по сравнению с носителями гетерозиготного варианта мутации и без нее ($p < 0,05$). Средний показатель CAP в 1-й группе составил $321 \pm 30,8$ дБ/м, во 2-й группе — $295,8 \pm 37,5$ дБ/м, в 3-й группе — $287,5 \pm 22,5$ дБ/м. Таким образом, при гомозиготном варианте мутации гена PNPLA3 выявлены более высокие показатели стеатоза печени, чем у пациентов без мутации ($p < 0,05$).

Заключение: у пациентов с НАЖБП из Санкт-Петербурга полиморфизм гена PNPLA3 определяет более агрессивное течение заболевания, проявляющееся развитием лабораторного синдрома цитоллиза и выраженного стеатоза печени, особенно в случае гомозиготного варианта мутации. Дальнейшее изучение на больших выборках пациентов и в различных популяциях позволит уточнить эти данные и, возможно, разработать методы скрининга, позволяющие своевременно выявлять лиц с высоким риском неблагоприятного течения НАЖБП.

Ключевые слова: ген PNPLA3, неалкогольная жировая болезнь печени, фиброз, стеатоз.

Для цитирования: Райхельсон К.Л., Ковязина В.П., Сидоренко Д.В. и др. Влияние полиморфизма гена PNPLA на течение неалкогольной жировой болезни печени. РМЖ. 2019;12:85–88.

ABSTRACT

PNPLA3 gene polymorphism impact on the nonalcoholic fatty liver disease course

K.L. Raikhelson¹, V.P. Kovyazina¹, D.V. Sidorenko², V.D. Nazarov², S.V. Lapin², V.L. Emanuel², N.V. Marchenko¹, L.K. Palgova¹, E.A. Kondrashina¹, A. Yu. Baranovsky¹

¹Saint Petersburg State University

²Pavlov First St. Petersburg State Medical University

Aim: to assess the PNPLA3 I148M gene polymorphism impact on the nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) course in St. Petersburg residents.

Patients and Methods: the study included 60 patients (women — 31, men — 29) aged 29 to 83 years with an established diagnosis of NAFLD. Standard laboratory and instrumental studies were performed, as well as an assessment of hepatic structural changes using transient elastography with controlled attenuation parameter (CAP). The PNPLA3 I148M (rs738409 C>G) gene polymorphism was determined in saliva samples of patients by real-time PCR.

Results: the PNPLA3 homozygous genotype mutation (group 1) was detected in 8 people (13.3%), heterozygous genotype (group 2) — in 29 people (48.3%), no mutation (group 3) — in 23 people (38.3%). There were no statistically significant differences between the study groups in assessing the main parameters of the metabolic syndrome. Elevated alanine aminotransferase (ALT) level was more common in the presence of pathological I148M allele (PNPLA3 gene) ($p < 0.05$). Homozygotes had a higher ALT level vs. carriers of the heterozygous genotype mutation and without it ($p < 0.05$). The average CAP in group 1 was 321 ± 30.8 dB/m, in group 2 — 295.8 ± 37.5 dB/m, in group 3 — 287.5 ± 22.5 dB/m. Thus, in the PNPLA3 homozygous genotype mutation, higher rates of hepatic steatosis were revealed vs. patients without the mutation ($p < 0.05$).

Conclusion: in patients (from St. Petersburg) with NAFLD, the PNPLA3 gene polymorphism leads to a more aggressive disease course, manifested by the laboratory cytotoxicity syndrome and severe hepatic steatosis pathogenesis, especially with the homozygous mutation. Further study of large patient cohorts and different populations will clarify these data and possibly develop screening methods that allow timely detection of high-risk patients of adverse NAFLD course.

Keywords: PNPLA3 gene, nonalcoholic fatty liver disease, fibrosis, steatosis.

For citation: Raikhelson K.L., Kovyazina V.P., Sidorenko D.V. et al. PNPLA gene polymorphism impact on the nonalcoholic fatty liver disease course. RMJ. 2019;12:85–88.

ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является самым распространенным заболеванием печени в мире [1]. По данным Всероссийского эпидемиологического исследования распространенности НАЖБП (DIREG 1 и 2), в Российской Федерации (РФ) наблюдается рост заболеваемости [2]. Известно, что НАЖБП является многофакторным заболеванием, однако результаты исследований, проведенных в последнее десятилетие, свидетельствуют о значительном вкладе генетического звена в развитие и прогрессирование заболевания [3].

В 2008 г. в ходе исследования GWAS S. Romeo et al. обнаружили, что полиморфизм I148M (rs738409 C>G) гена PNPLA3 (Patatin-Like Phospholipase Domain Containing 3) ассоциирован с развитием НАЖБП [4]. Указанный ген экспрессируется в основном в гепатоцитах и звездчатых клетках печени, а также присутствует в сетчатке, коже, жировой ткани, почках, мозге и селезенке [5]. Мутация в гене приводит к замене изолейцина на метионин в 148 позиции аминокислотной последовательности, в результате чего возникает активное депонирование липидов в гепатоцитах, формируется макровезикулярный стеатоз. Кроме того, происходит активация печеночных звездчатых клеток с превращением их в секретирующие collagen миофибробластоподобные, что способствует фиброгенезу в печени [6].

Влияние полиморфизма гена PNPLA3 на развитие и прогрессирование НАЖБП исследовали в ряде стран мира и в различных популяциях. Однако в РФ проводились лишь единичные исследования в отдельных регионах [7]. В настоящий момент отсутствуют данные о роли полиморфизма гена PNPLA3 I148M в формировании НАЖБП у жителей Северо-Запада РФ. С учетом генетической разнородности населения РФ нам представляется важным изучение этого фактора в различных регионах.

Цель исследования: проанализировать влияние полиморфизма I148M гена PNPLA3 на течение НАЖБП у жителей Санкт-Петербурга.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 60 пациентов (женщин — 31, мужчин — 29) с НАЖБП, проживающих в Санкт-Петербурге. Средний возраст исследуемых составил 50±12,3 (29–83) года. Проводили общеклиническое обследование пациентов: оценивали анамнез, антропометрические данные (индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ)). Исследовали сывороточные лабораторные маркеры состояния печени: активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), уровень билирубина и его фракций, также оценивали углеводный и липидный обмен. Определение стадии фиброза и степени стеатоза проведено у 39 пациентов с помощью транзитной эластографии на аппарате «Фиброскан 502 TOUCH» (Echosens, Франция) с контролируемым параметром затухания ультразвука (CAP). Полиморфизм гена PNPLA3 (I148M (rs738409 C>G)) оценивали в образцах слюны пациентов методом real-time ПЦР (набор «ТестГен», Россия). В исследование не включали пациентов с наличием других заболеваний печени (вирусные, алкогольные, аутоиммунные, лекарственные, болезни накопления меди и железа), выявленных с помощью стандартных скрининговых методов. Статистический анализ полученных результатов проводили с применением программного пакета для статистического анализа Graphpad Prism 8. Достоверность различий оценивали непараметрическими методами Пирсона (χ^2), Фишера. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди 60 исследуемых пациентов с НАЖБП патологический аллель гена PNPLA3 I148M в гомозиготном состоянии выявлен у 8 человек (13,3%), 29 человек (48,3%) являлись носителями гетерозиготного варианта мутации, у 23 пациентов (38,3%) мутации не выявлено (так называемый «ди-

Таблица 1. Основные характеристики исследуемых групп

| Показатель | | 1-я группа (n=8) | 2-я группа (n=29) | 3-я группа (n=23) |
|---|--------|----------------------|------------------------|-------------------|
| Наличие патологического аллеля PNPLA3 I148M | | Гомозиготный генотип | Гетерозиготный генотип | Отсутствует |
| Пол | Женщин | 4 (50) | 12 (41,4) | 8 (34,8) |
| | Мужчин | 4 (50) | 15 (58,6) | 15 (65,2) |
| Возраст, годы | | 49,5±12,7 | 47,7±12,6 | 51,4±12,2 |
| ИМТ, кг/м ² , M±SD | | 31,6±5,9 | 31,9±5,6 | 29,1±4,7 |
| ОТ, см, M±SD | | 100,6±16,1 | 105,1±17,9 | 99,8±13,4 |
| САД, мм рт. ст., Me (25; 75) | | 125 (120; 130) | 125 (110; 140) | 130 (120; 140) |
| ДАД, мм рт. ст., Me (25;75) | | 80 (75; 85) | 80 (70; 90) | 80 (70; 90) |
| Глюкоза, ммоль/л, M±SD | | 5,3±0,6 | 5,9±1,9 | 5,3±0,7 |
| Общий холестерин, ммоль/л, M±SD | | 4,6±0,9 | 5,9±1,5 | 5,8±1,3 |
| ЛПВП, ммоль/л, M±SD | | 1,2±0,3 | 1,2±0,4 | 1,4±0,2 |
| ЛПНП, ммоль/л, M±SD | | 2,7±1,1 | 3,6±1,3 | 3,7±1,2 |
| ЛПОНП, ммоль/л, M±SD | | 1,1±0,2 | 1,05±0,4 | 0,86±0,2 |
| ТАГ, ммоль/л, M±SD | | 1,9±0,6 | 2,15±0,9 | 1,4±0,7 |
| Кoeffициент атерогенности, M±SD | | 3,1±1,2 | 4,1±1,1 | 3,1±0,9 |

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности, ТАГ – триацилглицериды, M – медиана, SD – стандартное отклонение.

При сравнении по всем группам по всем показателям $p > 0,05$ – статистически незначимые различия.

кий» тип). На основании этих данных выделены 3 группы: 1-я группа — носители гомозиготной мутации гена PNPLA3, 2-я группа — носители гетерозиготного варианта мутации, 3-я группа — пациенты без мутации. Пациенты в исследуемых группах были сопоставимы по полу и возрасту (табл. 1).

Поскольку НАЖБП тесно связана с метаболическим синдромом, проводили оценку влияния мутации в гене PNPLA3 на антропометрические показатели, уровень артериального давления, показатели углеводного и липидного обмена. Однако наличие мутантного гена не оказало достоверного влияния на показатели метаболического синдрома, статистически значимых различий между группами по указанным критериям не выявлено (табл. 1).

Установлено, что генотип PNPLA3 достоверно оказал влияние на повышение активности АЛТ в группах сравнения гетерозигот и гомозигот, а также гомозигот и неизмененного генотипа ($p=0,022$ и $p=0,011$ соответственно), в остальных группах значимой разницы обнаружено не было ($p>0,05$). При изучении взаимосвязей между аллелями гена и активностью АСТ не было обнаружено аналогичных достоверных различий ($p>0,05$). Полученные данные отображены на рисунке 1.

Наличие мутации в гене PNPLA3 не оказало значимого воздействия на показатели холестаза (ЩФ и ГГТ). У всех пациентов уровень ЩФ не превышал верхнюю границу нормы. У большинства пациентов отмечалось умеренное повышение уровня ГГТ (не более 2 норм), статически значимых различий не обнаружено. Уровень билирубина в исследуемых группах был в пределах референсных значений, без достоверных различий между группами.

Была проведена оценка различий в степени выраженности стеатоза печени, определенная при помощи параметра CAP, между группами (рис. 2).

Повышение параметра CAP, соответствующее стеатозу 1 степени (S1), выявлено у 6,7% пациентов, S2 — у 33,3%, у остальных соответствовало S3. Выраженность стеатоза печени была связана с генотипом при сравнении гомозигот и «дикого» генотипа ($p=0,045$). Кроме того, отмечалась тенденция к наличию различий, не достигавших достоверных значений ($p=0,086$) при сравнении гетерозигот и гомозигот. Показатели эластичности печени, соответствующие отсутствию фиброза (F0), наблюдались у 16 (58,9%) пациентов, фиброз 1 стадии (F1) отмечен у 11 (28,2%), F2 — у 5 (12,8%), F3 — у 1 (2,6%), F4 — у 6 (15,3%). При оценке стадии фиброза с помощью измерения эластичности печени не было зафиксировано достоверных различий между группами ($p>0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

НАЖБП остается глобальной проблемой здравоохранения во всем мире. Только вовремя спрогнозировать развитие стеатогепатита, возможно верно разработать клиническую тактику и избежать формирования осложненных форм заболевания и сокращения продолжительности жизни пациента. Наиболее перспективными маркерами для достижения этой цели на данный момент являются молекулярно-генетические. С 2008 г. ген PNPLA3 в большинстве популяций зарекомендовал себя как наиболее эффективный предиктор формирования прогрессирующих форм НАЖБП.

Продemonстрировано, что мутация в гене PNPLA3 в группах сравнения гетерозигот и гомозигот, а также го-

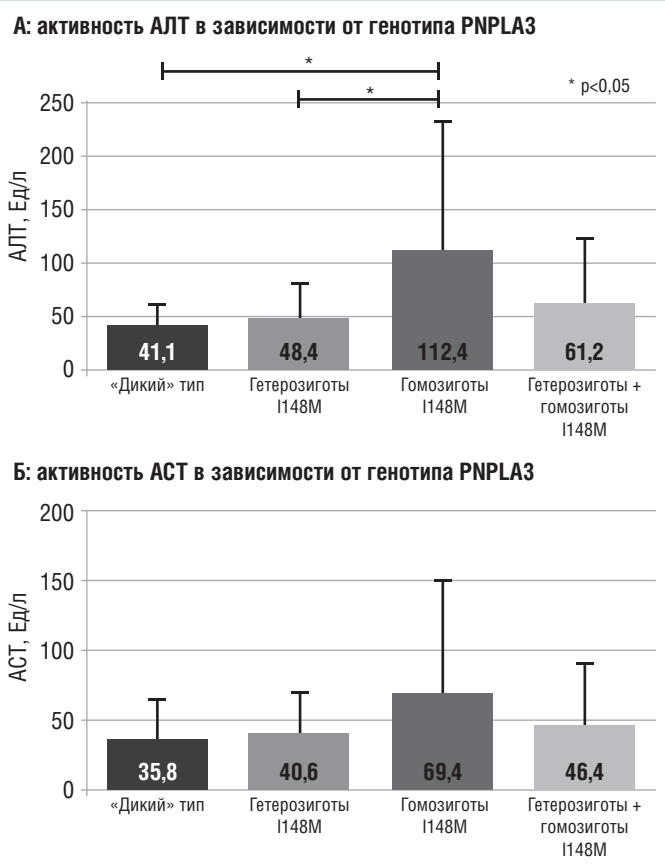


Рис. 1. Различия в активности АЛТ и АСТ в зависимости от генотипа PNPLA3

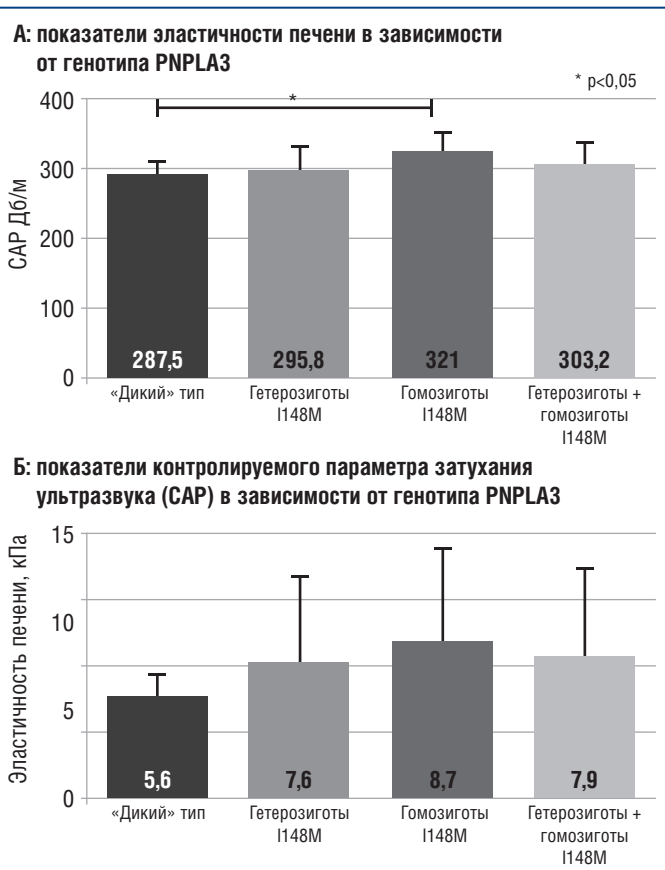


Рис. 2. Различия в степени стеатоза и стадии фиброза при НАЖБП в зависимости от генотипа PNPLA3

мозигот и неизмененного генотипа связана с повышением активности АЛТ ($p=0,022$ и $p=0,011$ соответственно). Это может говорить о мутации как о провоцирующем факторе цитолитического синдрома в структуре НАЖБП, что также подтверждается опытом L. Valenti et al. (2010) [8]. При сопоставлении нормального генотипа с группами гетерозигот и совокупностью гетерозигот и гомозигот достоверной корреляции с уровнем АЛТ выявлено не было ($p>0,05$). Подобный результат мог быть получен вследствие малой выборки пациентов, участвовавших в исследовании. Эти данные противоречат работе S. Sookoian et al. (2009) [9], где была продемонстрирована взаимосвязь уровня АЛТ и генотипов гена PNPLA3 во всех группах сравнения. В отношении повышения уровня АСТ мы не выявили достоверной корреляции с мутацией I148M ($p>0,05$). Это может быть связано с тем, что АСТ является менее чувствительным и специфичным маркером цитолиза по сравнению с АЛТ.

В проведенном нами исследовании выявлена статистически значимая связь между гомозиготным вариантом мутации гена PNPLA3 I148M и выраженным стеатозом печени у пациентов с НАЖБП, проживающих в Санкт-Петербурге. Эта ассоциация подтверждается и литературными данными. Так, в 2011 г. систематический обзор 16 исследований, проведенный S. Sookoian et al., продемонстрировал, что при наличии гомозиготного генотипа по rs738409 (C>G) отмечается склонность к более выраженному накоплению жира в печени и более агрессивное течение заболевания [10]. Продукт PNPLA3 — адипонутрин (1-ацилглицерол-3-фосфат-О-ацилтрансфераза) выполняет функции гидролазы триглицеридов, ацилтрансферазы лизофосфатидной кислоты и эстеразы ретинола пальмитата. При нарушениях в гене PNPLA3 мутантный белок теряет свою функцию, накапливается вокруг жировых капель в гепатоцитах и препятствует доступу липолитических ферментов [11]. Снижается интенсивность гидролиза триглицеридов, что ведет к нарушению их выведения из печени в виде ЛПНП и ЛПОНП. Происходит интрацеллюлярное накопление липидов, что морфологически проявляется как макровезикулярный стеатоз [12].

Ряд наблюдений выявил, что мутация в гене PNPLA3 оказывает значимое влияние на развитие и прогрессирование фиброза печени у пациентов с НАЖБП [8, 13–15]. Так, американскими учеными в 2010 г. проведено исследование, включавшее в себя пациентов с НАЖБП (894 взрослых и 223 детей), в котором продемонстрирована взаимосвязь между PNPLA3 I148M и гистологическими параметрами агрессивного течения заболевания [13]. Известно, что синтез PNPLA3 происходит в звездчатых клетках печени человека (клетки Ито) и белок, кодируемый геном PNPLA3, задействован в гидролизе сложных ретиноловых эфиров [5]. Носители полиморфизма гена PNPLA3 I148M имеют более низкие концентрации циркулирующего свободного ретинола и ретинол-связывающего белка 4, что, скорее всего, обусловлено нарушением гидролиза сложных ретиноловых эфиров в печени и их накоплением под воздействием гена [16]. В норме звездчатые клетки находятся в спокойном состоянии и выполняют функцию депо для ретиноидов. При хроническом воспалении клетки Ито изменяют свой фенотип, активируются и превращаются в миофибробластоподобные клетки. Основная функция миофибробластов — интенсивная выработка коллагена, вследствие чего и происходит стимуляция фиброгенеза

печени [17]. Влияние PNPLA3 на этот процесс еще предстоит уточнить. В нашем наблюдении не выявлена связь между наличием мутантного гена и выраженностью фиброза. Возможно, это обусловлено малой выборкой пациентов, необходимы дальнейшие исследования на большей выборке.

Оценка наличия полиморфизма гена PNPLA3 I148M позволяет выделить группы пациентов, имеющих более высокие риски прогрессирования НАЖБП. Можно предполагать, что такие группы нуждаются в динамическом наблюдении, а также в разработке индивидуальной лечебной стратегии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Полиморфизм гена PNPLA3 у пациентов с НАЖБП из Санкт-Петербурга ассоциирован с повышенной активностью АЛТ, что отражает более агрессивное течение НАЖБП.
2. Пациенты с гомозиготным вариантом мутации гена PNPLA3 I148M имеют достоверно более высокие показатели стеатоза печени, однако без значимого влияния на развитие фиброза печени. Вероятно, это обусловлено небольшой выборкой пациентов, что требует дальнейшего изучения.

Предполагаем, что полиморфизм гена PNPLA3 I148M имеет значение для формирования неблагоприятного течения НАЖБП в популяции пациентов Северо-Западного региона РФ. Дальнейшее изучение на больших выборках пациентов и в различных популяциях позволит уточнить эти данные и, возможно, разработать методы скрининга, позволяющие своевременно выявлять лиц с высоким риском неблагоприятного течения НАЖБП. Все это поможет в будущем внести вклад в развитие персонализированной медицины.

Литература

1. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease — Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73–84.
2. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2015;25(6):31–41. [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(6):31–41 (in Russ.).]
3. Dongiovanni P., Anstee Q.M., Valenti L. Genetic predisposition in NAFLD and NASH: impact on severity of liver disease and response to treatment. *Curr Pharmac Des*. 2013;19(29):5219–5238.
4. Romeo S., Kozlitina J., Xing C. et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nature Genet*. 2008;40(12):1461–1465.
5. Pirazzi C., Valenti L., Motta B.M. et al. PNPLA3 has retinyl-palmitate lipase activity in human hepatic stellate cells. *Human Molecular Genetics*. 2014;23(15):4077–4085.
6. Тихомирова А.С., Кисляков В.А., Байкова И.Е. и др. Клинико-морфологические параллели полиморфизма гена PNPLA3 у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Терапевтический архив*. 2018;90(2):85–88. [Tikhomirova A.S., Kisyakov V.A., Baykova I.E. et al. Clinical-morphological parallels of the PNPLA3 gene polymorphism in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Therapeutic Archive*. 2018;90(2):85–88 (in Russ.).]
7. Кролевец Т.С., Ливзан М.А., Ахмедов В.А. и др. Исследование полиморфизма гена PNPLA3 у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и различной стадией фиброза. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;159(11):24–32. [Krolevets T.S., Livzan M.A., Akhmedov V.A. et al. Study of PNPLA3 gene polymorphism in patients with non-alcoholic fatty liver disease and various stages of fibrosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology Journal*. 2018;159(11):24–32 (in Russ.).]
8. Valenti L., Al-Serri A., Daly A.K. et al. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51(4):1209–1217.
9. Sookoian S., Castaño G.O., Burgueño A.L. et al. A nonsynonymous gene variant in the adiponutrin gene is associated with nonalcoholic fatty liver disease severity. *J Lipid Res*. 2009;50(10):2111–2116.

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

Эволюция терапии пробиотиками в клинике внутренних болезней

Профессор А.Н. Казюлин, к.м.н. А.Ю. Гончаренко, к.м.н. Е.Е. Павлеева, к.м.н. И.Е. Калягин

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Обзор посвящен роли микробиоты в человеческом организме, постулируется мнение, что нормальное состояние микробиоты принимается как один из показателей здоровья человека. Описаны заболевания, ассоциированные с нарушениями микробиоценоза кишечника, причины его нарушения. Доказана необходимость адекватной коррекции и поддержания микробиоценоза в качестве профилактического и лечебного средства с помощью препаратов, обладающих пробиотической активностью. Описана история внедрения термина «пробиотики», клинические эффекты их применения. Подробно перечислены требования, предъявляемые к современным пробиотикам, следование которым послужило причиной эволюции их форм. Даны характеристики пробиотиков четырех поколений с описанием причин недостаточной клинической эффективности препаратов первых поколений. Приведены отличительные особенности препаратов четвертого поколения с уникальной революционной системой двойного покрытия, разработанной и запатентованной компанией Cell Biotech, на примере произведенного по данной технологии пробиотика, зарегистрированного в России под торговым названием Необиотик Лактобаланс®. Представлены данные экспериментальных и рандомизированных клинических исследований, подтверждающие эффективность и высокий потенциал пробиотических средств для лечения различных заболеваний, как в виде монотерапии, так и в составе комплексного лечения. Для определения всех возможных клинических эффектов пробиотических препаратов в отношении различных нозологий необходимо дальнейшее проведение клинических исследований с позиций доказательной медицины.

Ключевые слова: микробиота, нарушение микробиоценоза кишечника, пробиотики, современные требования, двойная оболочка пробиотика, клинические эффекты.

Для цитирования: Казюлин А.Н., Гончаренко А.Ю., Павлеева Е.Е., Калягин И.Е. Эволюция терапии пробиотиками в клинике внутренних болезней. РМЖ. 2019;12:89–96.

ABSTRACT

Probiotic therapy evolution in the clinical practice of internal medicine

A.N. Kazyulin, A.Yu. Goncharenko, E.E. Pavleyeva, I.E. Kalyagin

Moscow State University of Medicine and Dentistry

The article is devoted to the microbiota role in the human body. It has been alleged that the microbiota normal condition is accepted as one of the human health indicators. The article describes the following: diseases associated with intestinal microbiocenosis disorders, the causes of its violation; the history of the term "probiotics"; the clinical effects of their use. The necessity of microbiocenosis adequate correction and maintenance as a preventive and therapeutic measure with agents of probiotic activity is proved. The requirements for modern probiotics, following which served as the causal evolution of their types, are listed in detail. Probiotics characteristics of four generations with the causal data on the insufficient clinical efficiency of first-generation agents are given. The article presents distinctive characteristics of the fourth-generation agents with a unique revolutionary double layer-coated system (developed and registered by Cell Biotech), using an example of a probiotic produced with this technique, registered in the Russian Federation under the trade name Neobiotic Lactobalance®. Also, the experimental and randomized clinical trials data confirming the probiotics effectiveness and their high potential for the treatment of various diseases, both in the monotherapy and as part of complex treatment, are presented. From the standpoint of evidence-based medicine, there is a necessity of further clinical studies to determine all possible clinical effects of probiotics concerning various nosology.

Keywords: microbiota, intestinal microbiocenosis disorder, probiotics, modern requirements, double-coated probiotics, clinical effects.

For citation: Kazyulin A.N., Goncharenko A.Yu., Pavleyeva E.E., Kalyagin I.E. Probiotic therapy evolution in the clinical practice of internal medicine. RMJ. 2019;12:89–96.

В начале XX в. лауреат Нобелевской премии в области физиологии и медицины (1908) И.И. Мечников выдвинул положение о связи ряда соматических заболеваний с деятельностью кишечных микроорганизмов: «...Со временем, вероятно, удастся открыть участие микроорганизмов не только при болезнях типично инфекционного характера, но и при болезнях совершенно другого рода» [1], которое оказалось пророческим. Так, на сегодняшний день микробиоту рассматривают как высокоорганизованную систему, реагирующую качественными и количественными сдвигами на разные состояния организма и обладающую чрезвычайно высоким метаболическим потенциалом. Она играет значимую роль в развитии ряда заболева-

ний человека [2–4]. Общая численность микроорганизмов, обитающих в кишечнике, составляет около 100 трлн — в 10 раз больше, чем общее количество клеток макроорганизма. Эта группа включает в себя более 1000 различных видов бактерий, причем около 100 видов составляет до 99% от общей популяции [5, 6]. Было установлено, что связанная с человеком микробиота состоит из примерно 40 тыс. бактериальных штаммов 1800 родов, которые содержат до 10 млн отличающихся от человека генов [7].

Количество бактерий в разных отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) неоднородно. В норме пищевод не имеет резидентной микрофлоры, и присутствующие в нем бактерии поступают из полости рта. Микрофлора же-

лудка сравнительно немногочисленна и в основном представлена кислотоустойчивыми *Lactobacillus*, *Stomatococcus*, *Sarcina*. Это обусловлено бактерицидным действием желудочного сока, элиминирующего просветную микрофлору, попадающую в желудок в составе пищевого комка, данные бактерии могут выжить лишь на поверхности слизистой оболочки в толще желудочной слизи. В двенадцатиперстной кишке количество микроорганизмов не превышает 10^4 – 10^5 клеток на 1 мл содержимого, а видовой состав представлен лактобактериями, бифидобактериями, бактероидами, энтерококками, дрожжеподобными грибами. В тонкой кишке численность микроорганизмов колеблется в пределах от 10^4 клеток на 1 мл содержимого в тощей кишке до 10^7 – 10^8 на 1 мл — в подвздошной. Микробиота толстого кишечника является самой многочисленной, составляя 60% всей микробиоты организма, и представлена 17 семействами, 45 родами и более чем 1 тыс. видов бактерий. Это преимущественно анаэробные бактерии — их общее количество достигает огромных значений: 10^{13} – 10^{14} , что составляет почти 90% всех микроорганизмов в толстой кишке [1, 7–11]. При этом у российского населения преобладают виды *Lactobacillus plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. fermentum*, *L. casei*, *L. brevis*, *Bifidobacterium longum*, *B. adolescentis*, *B. bifidum* [12].

Микробиота кишки способствует созданию и сохранению иммунитета, обеспечению колонизационной резистентности, выделяет бактериоцины, способствует синтезу иммуноглобулинов, созреванию и функционированию иммунокомпетентных комплексов, препятствует колонизации патогенной и подавляет размножение условно-патогенной флоры и пр. Микробиота регулирует моторику кишки (время транзита, объем, консистенцию и частоту стула), обеспечивая продвижение по кишке химуса и поэтапное разложение, а затем всасывание и синтез необходимых организму молекул (короткоцепочечных жирных кислот, витаминов, бактерицидов, антиоксидантов, стероидов, газов, нейротрансмиттеров и т. д.). Микрофлора кишки (ось «печень — кишка»), взаимодействующая с энтероцитами, представляет собой единый целостный орган, управляющий жизнедеятельностью макроорганизма [10, 12–14].

Кишечная микробиота создает биологический барьер, предотвращает проникновение экзогенной патогенной и условно-патогенной микрофлоры и токсинов в организм человека. Резидентная микрофлора также увеличивает резистентность кишечного эпителиального барьера, модулируя проницаемость плотных контактов энтероцитов. Так, отправной точкой для развития эндотоксемии являются взаимно усугубляющиеся нарушения в оси «кишечник — печень» [1, 15–17]. Синтезируемые кишечной микробиотой короткоцепочечные жирные кислоты благоприятно влияют на процессы пролиферации и дифференцировки энтероцитов слизистой оболочки кишечника, а также оказывают бактериостатическое действие по отношению к патогенным бактериям [1, 16, 18].

Функциями микробиоты являются [8, 15, 17–28]:

- трофическое и энергетическое обеспечение макроорганизма;
- энергообеспечение эпителия;
- активация локальных макрофагов и стимуляция продукции IgA как локально, так и системно;
- регулирование перистальтики кишечника;
- регуляция дифференцировки и регенерации эпителиальных тканей;
- цитопротекция;

- детоксикация и выведение эндо- и экзоксенобиотиков, разрушение мутагенов, активация лекарственных соединений;
- образование сигнальных молекул, в т. ч. нейротрансмиттеров;
- поддержание ионного гомеостаза организма и физико-химических параметров гомеостаза приэпителиальной зоны;
- повышение резистентности эпителиальных клеток к мутагенам (канцерогенам);
- ингибирование роста патогенов и их адгезии к эпителию;
- перехват и выведение вирусов;
- регуляция газового состава полостей;
- поставка субстратов глюконеогенеза и липогенеза;
- участие в метаболизме белков в энтерогепатической циркуляции желчных кислот, стероидов и других макромолекул;
- синтез витаминов группы В, пантотеновой кислоты и др.;
- хранение микробных плазмидных и хромосомных генов;
- модулирование цитокинового ответа;
- индукция толерантности к пищевым антигенам;
- продукция бактериоцинов для подавления роста патогенных бактерий;
- удаление супероксидных радикалов;
- стимуляция продукции эпителиальных муцинов;
- повышение функции кишечного барьера;
- конкуренция с патогенными микробами за рецепторы адгезии.

При внутриклеточных взаимодействиях достигается эффект обмена клеточным материалом. В результате этого микробиота приобретает рецепторы и другие антигены, присущие организму-«хозяину» и делающие ее «своей» для иммунной системы макроорганизма. В то же время эпителиальные клетки в результате такого обмена приобретают бактериальные антигены [21].

Некоторые метаболиты и компоненты клеток микробиоты играют роль регуляторов, медиаторов и т. д. («сигнальные молекулы»): гамма-аминомасляная кислота, гистамин, тирамин, серотонин, путресцин, агматин, кадаверин, глутамин, глутаминовая кислота, холин, алкилхолины, фосфорилхолин, цАМФ, цГМФ, короткоцепочечные жирные кислоты, стероиды, деконъюгированные и подвергшиеся вторичному бактериальному метаболизму производные желчных кислот, N-ацетилгексапептиды, пептиды, подобные нейротензину, соматостатину, кальцитонину, инсулиноподобные белки, белки, подобные гонадотропным гормонам и пролактину, бактериоцины, микроцины, токсины, нуклеиновые кислоты, прежде всего ДНК бактериальных хромосом, перемещающиеся элементы (транспозоны), плазмиды [21]. Данные «сигнальные молекулы» обеспечивают дистанционные взаимодействия между микрофлорой и макроорганизмом, т. е. ось «микробиота — кишечник — печень — мозг» [29, 30].

Термин «нормофлора» применим по отношению к такому качественному и количественному составу микробиоты, который поддерживает биохимическое, метаболическое и иммунологическое равновесие организма. Способность кишечной микробиоты к активному сопротивлению внешним воздействиям и ее быстрое восстановление после нанесенного ей повреждения (гибкость микробиоты) считается одним из показателей здоровья человека [12, 13, 21].

Многочисленные клинические и экспериментальные данные подтверждают связь нарушений микробиоты с различными заболеваниями человека. При астме и atopических состояниях наблюдаются врожденные нарушения иммунного ответа, снижение количества бифидобактерий и увеличение содержания клостридий; при воспалительных заболеваниях кишечника — снижение разнообразия микрофлоры, синдром избыточного бактериального роста; при метаболических нарушениях — снижение количества *Bacteroides*, повышение *Actinobacteria*. В патогенезе рака кишечника играет роль повышение содержания 7 α -дегидроксилирующих и снижение количества H₂S-метаболизирующих бактерий. Выявлена корреляция изменений микробного состава ЖКТ с гипертонической болезнью, ИБС, заболеваниями периферических сосудов, алкоголизмом, алкогольной болезнью и циррозом, первичным склерозирующим холангитом, первичным билиарным циррозом печени, ожирением, сахарным диабетом 2 типа, неалкогольной жировой болезнью печени, болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом, синдромом раздраженного кишечника, антибиотик-ассоциированной диареей, гастро- и энтеропатиями, колоректальным раком, гепатоцеллюлярной карциномой, различными неврологическими (болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера) и психиатрическими (шизофрения, расстройства аутистического спектра, депрессия) заболеваниями и др. [12, 14, 17, 31–36].

К наиболее значимым факторам, приводящим к нарушению микробиоценоза, относятся [20–22, 26, 27, 37–39]:

- ♦ Ятрогенные воздействия (антибактериальная терапия, гормонотерапия, прием ингибиторов протонной помпы, слабительных средств, метформина, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, лечение цитостатиками, лучевая терапия, оперативные вмешательства).
- ♦ Характер питания (дефицит пищевых волокон; потребление пищи, содержащей антибактериальные компоненты, консерванты, красители и другие ксенобиотики; несбалансированное по составу нутриентов и минорных компонентов питание; нерегулярное питание; резкая смена рациона и режима питания).
- ♦ Стрессы.
- ♦ Острые инфекционные заболевания ЖКТ.
- ♦ Снижение иммунного статуса различного генеза.
- ♦ Эндо- и экзоксенобиотики.
- ♦ Нарушение биоритмов, дальние поездки.
- ♦ Заболевания внутренних органов, прежде всего органов ЖКТ.
- ♦ Функциональные нарушения моторики кишечника.

Для профилактики и лечения многих заболеваний необходима адекватная коррекция и поддержание микробиоценоза с помощью препаратов, обладающих пробиотической активностью. Термин «пробиотики» введен в 1954 г. F. Vergio, который сравнивал соединения, обладающие различным действием на кишечную микрофлору. В последующем D.M. Lilly и R.H. Stilvell (1965) под термином «пробиотики» предложили понимать «вещества, продуцируемые одними микроорганизмами для стимуляции роста других». В настоящее время принято более точное определение: «пробиотики — живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватных количествах оказывают благотворное влияние на здоровье макроорганизма путем изменения свойств нормальной микрофлоры» [23, 33, 40–43].

По ГОСТ Р 52349–2005 пробиотические микроорганизмы — живые непатогенные, нетоксигенные микроорганиз-

мы, поступающие в кишечник человека с пищей, благотворно воздействующие на организм человека и нормализующие состав и биологическую активность микрофлоры пищеварительного тракта (микроорганизмы родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, а также используемые в ассоциациях с ними бактерии рода *Lactococcus*, вида *Streptococcus thermophilus*) [44].

К пробиотическим штаммам предъявляются требования по безопасности, такие как данные об антимикробной резистентности, метаболической активности, нежелательных явлениях во время клинических исследований, продукции токсинов и отсутствии осложнений в виде проявления пробиотическими штаммами патогенных свойств в исследованиях на животных [31, 45].

Согласно рекомендациям FAO/WHO для поддержания здоровья человека пробиотики оцениваются по четырем главным факторам:

- ♦ Толерантность к соляной кислоте и желчным кислотам. При низкой толерантности бактерии погибнут под действием соляной кислоты, и в кишечник поступит недостаточное их количество.
 - ♦ Своевременное высвобождение. Когда инкапсулированные, защищенные от соляной кислоты бактерии попадают в кишечник, они должны своевременно и полностью освободиться из инкапсулирующего материала, иначе клинический эффект достигнут не будет.
 - ♦ Колонизационный потенциал. Бактерии должны задерживаться в кишечнике и пролиферировать в слизистую оболочку кишки. В противном случае они элиминируются из организма и не оказывают терапевтическое действие.
 - ♦ Происхождение. Бактерии из человеческого организма более приспособлены к условиям в кишечнике человека [46]. На момент продажи в препарате должно содержаться не менее 1 млрд бактериальных клеток, в препарате не должны содержаться вещества, не указанные на этикетке, капсула или оболочка таблетки должна обеспечивать доставку бактериальных клеток в кишечник [18, 45].
- Современные пробиотики должны соответствовать следующим критериям [19, 22, 23, 47]:
- ♦ Иметь натуральное происхождение.
 - ♦ Содержать микроорганизмы, пробиотический эффект которых доказан в рандомизированных контролируемых исследованиях.
 - ♦ Обладать стабильной клинической эффективностью.
 - ♦ Быть непатогенными и нетоксичными, не вызывать побочных эффектов при длительном применении.
 - ♦ Увеличивать резистентность макроорганизма к инфекциям.
 - ♦ Обладать колонизационным потенциалом, т. е. сохраняться в ЖКТ до достижения максимального положительного эффекта (быть устойчивыми к высокой кислотности, органическим и желчным кислотам, антимикробным токсинам и ферментам, продуцируемым патогенной микрофлорой).
 - ♦ Быть кислотоустойчивыми или заключенными в кислотоустойчивую капсулу.
 - ♦ Быть стабильными и сохранять жизнеспособные бактерии при длительном сроке хранения.
 - ♦ Входящие в состав пробиотика микроорганизмы должны быть выделены от здоровых доноров и быть генотипически классифицируемыми; иметь генетический паспорт; обладать широким спектром антагонистической активности в отношении патогенных и условно-пато-

генных микроорганизмов; не должны угнетать нормальный микробиоценоз; производственные штаммы должны быть стабильными по биологической активности и удовлетворять технологическим требованиям [23].

Основные пробиотики содержат продуценты молочной кислоты (бифидобактерии и лактобактерии), относящиеся к наиболее типичным представителям нормальной микрофлоры человека. Лактобактерии являются факультативными анаэробами, бифидобактерии — облигатными анаэробами.

Основные штаммы пробиотиков — *Lactobacillus* — *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. crispatus*, *L. delbrueckii podmundi*, *L. bulgaricus*, *L. fermentum*, *L. gasseri*, *L. johnsonii*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. lactis*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus* (LGG), *L. salivarius*. *Bifidobacterium* — *B. bifidum*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. lactis*, *B. longum*, *B. adolescentis*. Другие микроорганизмы — *Escherichia coli* Nissle, *Enterococcus faecium*, *E. faecalis*, *Saccharomyces boulardii*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Streptococcus thermophilus*¹, *S. salivarius*, *S. cremoris*, *S. lactis*, *S. diacetylactis*, *S. intermedius*, *Bacillus subtilis**, *Bacillus cereus**, *Propionibacterium acnes*, *Lactococcus spp. cremoris*, *L. lactis spp. lactis*, *Clostridium butyricum*.

Современные данные об эффективности клинического применения различных пробиотиков или пребиотиков обобщены в руководстве Всемирной гастроэнтерологической организации (WGO).

Пробиотики вводятся перорально и доступны в различных формах, таких как пищевые продукты, капсулы, саше или таблетки. Принимаемые внутрь пробиотики должны выдерживать неблагоприятные условия, такие как низкий уровень pH, высокое содержание протеазы и воздействие солей желчных кислот в процессе их прохождения через ЖКТ, чтобы иметь возможность влиять на микрофлору кишечника человека [46, 49, 50]. Однако некоторые пробиотические бактерии чувствительны к воздействию кислорода, и многим для обеспечения роста необходимо содержание определенных ингредиентов или создание модифицированных условий газовой среды [50–53]. Соответственно, выживаемость пробиотических бактерий в продуктах, содержащих свободные клетки пробиотических бактерий, недостаточна [54]. Поэтому в пищевой промышленности для защиты живых клеток были разработаны различные технологии инкапсуляции, такие как эмульгирование, сушка распылением, распылительное охлаждение и сублимационная сушка [49, 54]. Было обнаружено, что данные технологии инкапсуляции улучшали жизнеспособность пробиотических бактерий в ЖКТ [50].

Рекомендации по назначению пре- и пробиотиков для профилактики и лечения с уровнями доказательности [28, 33]:

У взрослых: колоректальный рак — уровень доказательности 2–3; лечение острой диареи — 2–3; антибиотик-ассоциированная диарея — 1; диарея, вызванная *Clostridium difficile*, — 2–3; диарея путешественников — 2; эрадикация *Helicobacter pylori* — 2; печеночная энцефалопатия — 1–2; неалкогольная жировая болезнь печени — 2–3; неалкогольный стеатогепатит — 2–3; дислипидемия — 2–3; воспалительные заболевания кишечника — 2–3; паучит — 2; синдром раздраженного кишечника — 2–3; нарушение всасываемости лактозы — 1; некротический энтероколит — 3; профилактика системных инфекций — 3; функциональный запор — 3; дивертикулярная болезнь — 2–3; послеопера-

ционный сепсис — 1; повреждения тонкой кишки, вызванные НПВП, — 3.

У детей: лечение острой диареи — 1–3; антибиотик-ассоциированная диарея — 1; диарея, вызванная *Clostridium difficile*, — 1–2; диарея путешественников — 2; внутрибольничная диарея — 1–2; эрадикация *Helicobacter pylori* — 2; atopические заболевания у детей — 1–3; воспалительные заболевания кишечника — 2; синдром раздраженного кишечника — 3; кишечные колики — 1; нарушение всасываемости лактозы — 1; профилактика системных инфекций — 2; инфекции у детей, посещающих детские сады, — 1–2; функциональные гастроэнтерологические расстройства, связанные с абдоминальной болью, — 1–3.

Наиболее распространенные штаммы лактобацилл и бифидобактерий, используемые в России для производства пробиотиков и продуктов функционального питания: *L. acidophilus* 100АШ; NK1; КЗШ24; Ер317/402; *L. fermentum* 90-TC-4; *L. plantarum* 8RA-3; *B. bifidum* 1; 791; ЛВА-3; *B. longum* В379М; *B. breve* 79119; 79–88; *B. infantis* Г73–15; 79–43; *B. adolescentis* 7513; MC-42; Г013 [23].

Пробиотики I поколения

Выделяют четыре поколения пробиотиков [21, 23, 55, 56]. К I поколению относят монокомпонентные препараты, содержащие один штамм бактерий (бактерии кишечной палочки, бифидобактерии бифидум, лактобактерии). Пробиотические лекарственные средства I поколения применяют в основном для лечения дисбактериозных состояний I степени. Коррекция микрофлоры с их помощью будет весьма локальна, направлена только на один определенный штамм бактерий, а потому назначаться они могут только после специального анализа. Чаще всего монокомпонентные пробиотики предлагаются в виде сухого лиофилизированного порошка, который нужно разводить в теплой кипяченой воде и принимать в соответствующих дозах в зависимости от возраста и веса больного.

Необходимо отметить, что данное поколение обладает низкой колонизационной способностью и, соответственно, низкой терапевтической эффективностью в силу ряда причин. Процесс лиофилизации негативно влияет на терапевтическую эффективность и жизнеспособность бактерий. В сухих формах микробы находятся в состоянии анабиоза, поэтому им необходимо до 8–10 ч для перехода в активное состояние. К этому времени их большая часть элиминируется из кишечника (в особенности у пациентов с усиленной моторикой кишечника). После процесса лиофильной сушки микробные клетки утрачивают часть специфических рецепторов, помогающих им надежно прикрепиться к слизистой оболочке кишечника. У таких микроорганизмов снижается антагонистическая активность. Кроме того, 90% неинкапсулированных бактерий погибает в кислой среде желудка, оставшиеся подвергаются воздействию щелочной среды, желчных кислот и панкреатических ферментов в двенадцатиперстной кишке, из-за чего растворяются бактериальные оболочки и еще больше страдает сорбционная способность микроорганизмов, позволяющая им фиксироваться на ворсинках кишечника. Но даже достигшие кишечника и активировавшиеся в нем бактерии не всегда способны к дальнейшей колонизации кишечной слизистой оболочки. Более того, они могут быть чужерод-

1 Пробиотическая активность микроорганизма точно не установлена [48].

ными для микробиоценоза пациента. Объективный анализ показывает, что всего 1–3% микроорганизмов, попавших в кишечник в составе сухого пробиотика, «доживают» до того момента, когда они могут оказывать ощутимое действие на микрофлору. Еще одним существенным недостатком пробиотиков этой группы являются исходно низкие титры содержащихся в них микроорганизмов. Поэтому для большинства сухих форм пробиотиков характерен «отсроченный» эффект их лечебной активности (20–30 дней и более), зачастую он носит временный характер, и после прекращения поддерживающей терапии искусственно введенные штаммы быстро исчезают из кишечника и замещаются случайной микрофлорой. Повышение доз монопрепаратов лакто-, бифидобактерий в 1,5–3 раза курсом в течение 2 нед. таит опасность сенсбилизации. Дело в том, что лабораторные штаммы бактерий, особенно при повышенных дозах, часто являются потенциальными аллергенами. Кроме того, они могут спровоцировать развитие диареи у лиц с субкомпенсированной лактазной недостаточностью. Сухие препараты, содержащие кишечную палочку, могут способствовать развитию не только аллергических, но и аутоиммунных реакций [23, 57–59].

Пробиотики II поколения

Пробиотики II поколения состоят из споровых бацилл (*Bacillus subtilis*, *Bacillus licheniformis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus clausii*) и дрожжеподобных грибов *Saccharomyces boulardii*. Споровые препараты содержат штамм IP-5832, или сенную палочку в виде штаммов 3Н и 534, или в сочетании с лихениформными бациллами. Эти пробиотики не относятся к облигатной микрофлоре человека. Попадая в ЖКТ, они конкурентно вытесняют патогенные и условно-патогенные бактерии, но сами потом кишечник не колонизируют. Эти препараты, содержащие самоэлиминирующиеся антагонисты патогенов, назначают при легких и среднетяжелых формах острых кишечных инфекций, острых неинфекционных диареях, субкомпенсированных дисбактериозах, обычно коротким курсом 5–7 дней, т. к. они генетически и фенотипически чужеродны пациенту и могут обладать конкурентным антагонизмом к его нормальной микрофлоре. В последующем рекомендуется долечивание пробиотиками, содержащими штаммы нормальной микрофлоры. Препарат, содержащий лиофилизат *Saccharomyces boulardii*, рекомендуется также для лечения антибиотик-ассоциированных диарей, т. к. доказана его антагонистическая активность в отношении клостридий [23, 57, 60].

Пробиотики III поколения

Препараты III поколения включают поликомпонентные пробиотики, содержащие несколько симбиотических штаммов бактерий одного или разных видов с взаимосодействующим действием в сочетании с дополнительными веществами с функцией повышения активной жизнедеятельности. От препаратов I поколения они отличаются более сбалансированным составом [23, 56, 57, 60].

Пробиотики IV поколения

К IV поколению относятся препараты иммобилизованных на сорбенте бактерий. Сорбированные бактерии эф-

фективно колонизируют слизистую оболочку кишечника, оказывая более выраженное протективное действие, чем несорбированные аналоги [21, 23]. Десорбция микроорганизмов происходит уже в кишечнике, где они и реализуют свое действие. Благодаря такому строению, за счет химических и электростатических сил увеличивается взаимодействие бактерий с пристеночным слоем слизистой оболочки кишечника и возрастает их антагонистическая активность. Повышается выживаемость при прохождении бактерий через кислую среду желудка, создаются высокие локальные концентрации на поверхности слизистой кишечника. Сорбенты-носители адсорбируют и выводят из организма эндо- и экзотоксины, патогенные бактерии и продукты их метаболизма, что способствует ускорению репаративного процесса в слизистой оболочке кишечника. Перечисленные особенности сорбционных форм способствуют более быстрому заселению кишечника содержащимися в них бактериями по сравнению с сухими лиофилизированными формами пробиотиков [23, 56, 57, 60].

Необходимо отметить, что современные пробиотики должны содержаться в энтеросолюбильных капсулах. Капсулы таких препаратов покрыты специальной, устойчивой к действию соляной кислоты энтеросолюбильной оболочкой, которая защищает содержащиеся в лекарстве бактерии от разрушения при прохождении через желудок. Эта капсула растворяется в тонкой кишке, где содержащиеся в препаратах микроорганизмы высвобождаются в неизменном виде без снижения их изначального титра [57].

Перечисленным требованиям в полной мере соответствует уникальная революционная система двойного покрытия бактерий, запатентованная компанией Cell Biotech в Корее (патент № 0429495), Японии (патент № 3720780) и Европе (патент № 1514553В). Пробиотик, произведенный по данной технологии, имеет уникальную формулу и содержит 5 млрд подобранных компаний штаммов живых молочнокислых бактерий (*Lactobacillus acidophilus* CBT LA1, *Lactobacillus rhamnosus* CBT LR5, *Bifidobacterium longum* CBT BG7, *Bifidobacterium lactis* CBT BL3, *Bifidobacterium bifidum* CBT BF3, *Streptococcus thermophilus* CBT ST3), фруктоолигосахариды в качестве пребиотика, покрытые пептидами (1-й слой оболочки) и полисахаридами (2-й слой оболочки). Оптимальные штаммы зарегистрированы и хранятся в международных банках культур клеток в Германии и Корее [49–51]. Необходимо отметить, что количество бактериальных клеток в данном пробиотике существенно выше минимального критерия эффективности пробиотика, который составляет 1 млрд бактериальных клеток [18, 45].

Первый слой оболочки — матрица из белков и пептидов, защищает молочнокислые бактерии от желудочного сока и желчных солей в желудке и двенадцатиперстной кишке, таким образом, обеспечивая их безопасную доставку в тонкий кишечник. Прохождение через желудок и двенадцатиперстную кишку занимает в среднем 1–2 ч, и в течение этого времени система двойного покрытия бактерий защищает микроорганизмы. Некоторые штаммы имеют лучшую сопротивляемость кислоте, чем другие, но именно двойное покрытие бактерий обеспечивает выживание штаммов с низкой толерантностью к желудочной и желчной кислоте и их размножение после попадания в кишечник. Это важно, поскольку препарат с системой двойного покрытия содержит многовидовые композиции, которые должны обеспечить оптимальную эффективность.

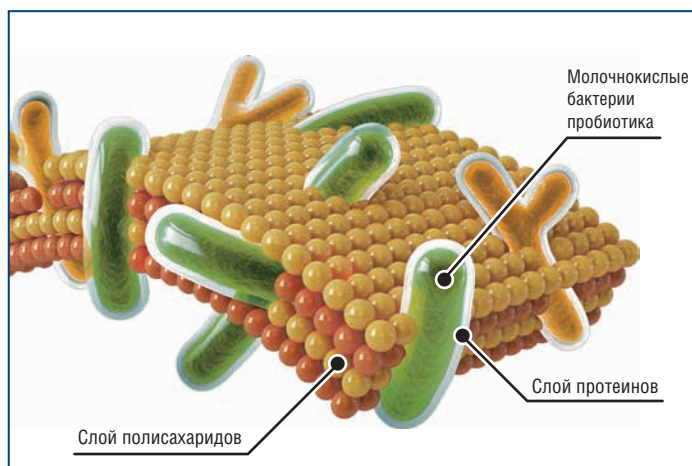


Рис. 1. Технология двойного слоя покрытия и высвобождения (цит. по Kang J.Y., 2013 [50])

Как только бактерии попадают в тонкую кишку, где среда нейтральная, запускается механизм выпуска, чувствительный к pH, и бактерии-пробиотики высвобождаются, чтобы адгезироваться к кишечному эпителию, создавать колонии, способствовать восстановлению кишечной микрофлоры.

Второй слой оболочки защищает молочнокислые бактерии от окружающей среды. Полисахаридная матрица запечатывает молочнокислые бактерии, предотвращая их взаимодействие с окружающей средой в процессе производства (от влажности, тепла), и позволяет молочнокислым бактериям дольше храниться (рис. 1).

Экспериментальные исследования свидетельствуют, что даже после 2 ч воздействия нет заметных изменений в числе жизнеспособных бактерий, покрытых двойной оболочкой, в то время как почти все не покрытые оболочкой бактерии погибают через 120 мин, т. е. только незначительное число не покрытых оболочкой бактерий выживает при прохождении через желудок. В то же время система двойного покрытия бактерий, разработанная Cell Biotech, сохраняет кислотоустойчивость в течение 8 ч. В этих исследованиях также показано, что после 2-часового воздействия желчной кислоты наблюдается только незначительное снижение числа укрытых жизнеспособных бактерий, в то время как число непокрытых бактерий катастрофически снижается [49–51].

Для измерения термостойкости пробиотика, не покрытые оболочкой или покрытые двухслойной оболочкой, хранили при температуре 40 °C в течение 14 дней. Количество жизнеспособных клеток в пробиотике, не покрытом оболочкой, снизилось примерно на 44%. Напротив, пробиотик, покрытый двухслойной оболочкой, показал небольшое снижение данного показателя. Количество живых клеток составляло $10,10 \pm 0,02$ log-KOE/мл через 1 день и $9,31 \pm 0,11$ log-KOE/мл через 2 нед. [49–51].

Эти результаты показывают, что покрытие двухслойной оболочкой повышает стабильность и жизнеспособность пробиотических бактерий в агрессивных условиях и способствует высокой клинической эффективности пробиотика. В России первым и пока единственным таким средством является Необиотик Лактобаланс®.

Препарат способствовал купированию колита, индуцированного декстрансульфатом натрия у мышей. Отмечено противовоспалительное действие препарата, проявившееся в значительном увеличении длины толстой кишки, массы тела, снижении количества микроскопических повреж-

дений и восстановлении нормальной структуры толстой кишки, значительном снижении уровня провоспалительного цитокина IL-6 в тканях толстой кишки и сыворотке крови у мышей, получавших препарат, по сравнению с контрольной группой [61].

В другом экспериментальном исследовании на модели энтеропатии, вызванной индометацином, данная пробиотическая комбинация способствовала существенному уменьшению морфологических проявлений заболевания, выраженному снижению количества гемоглобина в содержимом кишечника, снижению экспрессии провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и ФНО- α , повышению уровня противовоспалительного цитокина IL-10. В то же время эффект ингибитора протонной помпы s-пантопразола и цитопротекторного комплекса карнозина с цинком был слабо выражен в отношении большинства показателей. Данные различия эффекта нашли отражение в уровне выживаемости (0%) в группах, получавших только индометацин и индометацин в сочетании с s-пантопразолом и комплекс карнозина с цинком, в то время как при сочетании индометацина и пробиотиков показатель составлял 50% [62].

В экспериментальном исследовании *in vitro* и *in vivo* на модели атопического дерматита у мышей выявлена выраженная иммуномодулирующая способность препарата молочнокислых бактерий с двойным покрытием. При воздействии препарата существенно повысилась экспрессия противовоспалительных цитокинов IL-10 и TGF-бета, уровень T-регуляторных клеток. Значительно уменьшились симптомы атопического дерматита, гистологические показатели и уровни IgE в сыворотке крови. Полученные данные позволили авторам сделать вывод, что пробиотик с двойным покрытием бактерий представляет собой потенциальный профилактический агент в отношении атопического дерматита и может служить эффективным иммуномодулятором у больных [63].

В другом экспериментальном исследовании на модели ожирения у крыс добавление к диете пробиотического препарата с двойным покрытием бактерий эффективно снижало массу тела и модулировало морфометрические и метаболические параметры. Количественный анализ фекальной микрофлоры продемонстрировал значительное повышение уровня бактероидов, лактобацилл и бифидобактерий при значительном снижении уровня фирмикутов. Сывороточные уровни противовоспалительных цитокинов и хемокинов также снизились. Отмечена существенная модуляция уровней жирных кислот, лизофосфатидилхолина, лизофосфатидилэтаноламина, фосфатидилхолина и триацилглицерина в сыворотке крови [64].

В двойном слепом контролируемом исследовании наблюдались 40 пожилых пациентов с функциональным запором, получавших либо пробиотик с двойным покрытием бактерий ($2,5 \times 10^8$ живых клеток/капсула) (группа DC), либо 2 капсулы, содержащие аналогичные штаммы бактерий, но без покрытия ($5,0 \times 10^8$ живых клеток/день) (группа ОК) в течение 2 нед. После 2-недельного приема в группе ОК отмечено уменьшение проявлений запора. В то же время у пациентов группы DC отмечено уменьшение необходимости натуживания при опорожнении кишечника и ощущения аноректальной обструкции, а также увеличение частоты дефекаций. Количественный анализ фекальных бактерий показал, что в группе DC общие уровни бактерий были примерно в 100 или более раз выше, чем в группе ОК. Следовательно, улучшение симптомов, по-видимому, тесно связа-

НЕОБИОТИК ЛАКТОБАЛАНС®

УМНЫЙ ПРОБИОТИК
ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ
МИКРОБИОТЫ



ИННОВАЦИОННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ДВОЙНОГО ПОКРЫТИЯ:

- ⊙ ПОВЫШАЕТ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПОЛЕЗНЫХ БАКТЕРИЙ В 100 РАЗ^{1,3,4}
- ⊙ 5 МИЛЛИАРДОВ БАКТЕРИЙ В 1 КАПСУЛЕ
- ⊙ ПО 1 КАПСУЛЕ В ДЕНЬ ВО ВРЕМЯ ЕДЫ

Производитель:

«Селл Биотек Ко., Лтд.», 50, Эгбон-ро, 409 Беон-гил, Волгот-миён, г. Кимпхо, 415-872, Корея, адрес производства: 397, Эгбон-ро, Волгот-миён, г. Кимпхо, провинция Кёнгидо, Корея для «Юнифарм, Инк.», 350, Пятая Авеню, офис 6701, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, 10118, США / «Cell Biotech Co., Ltd.», 50, Aegibong-ro, 409 Beon-gil, Wolgot-myeon, Gimpo-si, 415-872, Korea, manufacturing address: 397, Aegibong-ro, Wolgot-myeon, Gimpo-si, Gyeonggi-do, Korea for «Unipharm, Inc.», 350, Fifth Avenue, Suite 6701, New York, N.Y. 10118, USA.

Литература:

1. Патент на технологию двойного покрытия бактерий. EUROPEAN PATENT APPLICATION. Lactic acid bacteria powder double-coated using protein and polysaccharide and method preparing the same and a dosage form thereof. Application number: 0325553.4. 2005. 2. #1. Frost & Sullivan South Korea Functional Food Company of the Year Award for innovation. 2016. 3. Мин Кён Ча, Миён Джун Чунг, Джун Юнг Ким, Кан О Ли и Нам Джу Ха. Сравнение покрытых двухслойной оболочкой (штаммов бифидобактерий) и не покрытых оболочкой молочнокислых бактерий из потенциальных пробиотиков. Биотехнология и биотехнологическое оборудование. 2011, 25 (3), Pages 2489-2493. 4. Джу Ен Канг, До Кёнг Ли, Чжэ Юн Парк, Мин Чжи Ким, Джунг-Су Ли, Чжэ-Гу Сео, Мен Джун Чунг, Хи Сун Шин и Нам Джу Ха. Двойное покрытие улучшает выживаемость пробиотических штаммов при воздействии на них смоделированных условий желудочно-кишечного тракта. Журнал микробиологии Кореи, том 49, №3, стр. 275-281, 2013.



Свидетельство о государственной регистрации:
AM.01.48.01.003.R.000178.09.19 от 13.09.2019.

Запатентованная технология**.
#1*2*#1 награда за инновационные
технологии ФРОСТ&САЛЛИВАН 2016²
*** технология покрытия бактерий запатентована¹

Импортер и организация, уполномоченная
принимать претензии потребителей:
ООО «Юнифарм»,
115162, г. Москва, ул. Шаболовка,
д. 31, стр. Б, Россия,
тел. +7(495) 995-77-67



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

но с позитивной динамикой состояния микробиоты за счет употребления пробиотика с двухслойной оболочкой [65].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 49 пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) (группа пробиотиков — 25 человек, группа плацебо — 24 человека). Пациенты были случайным образом распределены в 2 группы: для приема либо пробиотика (смесь *Bifidobacterium longum*, *B. bifidum*, *B. lactis*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. rhamnosus* и *Streptococcus thermophilus*) с двойной оболочкой 2 р./сут в течение 4 нед., либо плацебо 2 р./сут в течение 4 нед. К концу 4-й нед. интенсивность абдоминального болевого синдрома по 10-балльной шкале значительно снизилась в группе пробиотиков (с $3,2 \pm 1,7$ до $2,0 \pm 1,9$, $p < 0,01$), но не в группе плацебо (с $3,1 \pm 1,7$ до $2,6 \pm 1,4$, $p = 0,13$). Изменение частоты эпизодов болей относительно исходного уровня было также выше в группе пробиотиков, чем в группе плацебо ($-37,1 \pm 46,3\%$ против $-9,2 \pm 57,1\%$, $p = 0,07$). Кроме того, интенсивность дискомфорта в области живота и вздутие живота также снизились в группе пробиотиков, но не в группе плацебо (с $3,9 \pm 1,6$ до $2,9 \pm 2,2$ ($p < 0,01$) против с $3,5 \pm 1,5$ до $2,9 \pm 1,3$ ($p < 0,17$) и с $4,2 \pm 1,5$ до $3,0 \pm 1,9$ ($p < 0,01$) против с $3,8 \pm 2,3$ до $3,1 \pm 1,5$ ($p < 0,12$)). По сравнению с исходным уровнем количество *B. lactis*, *L. rhamnosus* и *S. thermophilus* увеличилось в группе пробиотиков (*B. lactis*: с $6,09 \pm 1,23$ до $7,57 \pm 1,22 \log_{10}$ клеток/г кала, $p < 0,01$; *L. rhamnosus*: с $2,80 \pm 1,69$ до $5,05 \pm 1,43$, $p < 0,01$, *S. thermophilus*: с $4,81 \pm 0,87$ до $5,35 \pm 1,28$, $p = 0,04$). В группе плацебо наблюдалось только увеличение количества *B. lactis* (с $5,99 \pm 0,52$ до $6,54 \pm 0,87 \log_{10}$ клеток/г кала, $p = 0,04$) [66]. Соответственно, можно сделать вывод, что мультивидовые пробиотики с двойным покрытием эффективно уменьшают выраженность абдоминального болевого синдрома при СРК и проявлений синдрома перекреста с другими функциональными нарушениями, таких как дискомфорт в области живота и вздутие живота, очевидно, за счет воздействия на ось «микробиота — кишечник — пень — головной мозг».

В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование было включено 50 пациентов с СРК с диареей. Они были рандомизированы на 2 группы: в течение 4 нед. 1-я получала препарат с двойным покрытием бактерий 2 р./сут, 2-я — те же штаммы в том же количестве, но без двухслойной оболочки. К окончанию лечения облегчение проявлений СРК было у 72 и 64% соответственно. Нормализация типа стула до типов 3–5 по Бристольской шкале кала была отчетливо выражена у больных 1-й группы — с 45 до 73%, в то время как во 2-й группе величина показателя изменялась с 47 до 56% соответственно. Полученные данные позволили авторам также сделать вывод о высоком терапевтическом потенциале неообиотика с двойным покрытием для лечения СРК с диареей [67].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные позволяют сделать вывод, что уникальная революционная система двойного покрытия бактерий средства Неообиотик Лактобаланс® обеспечивает соблюдение всех требований, предъявляемых в настоящее время к препаратам данной группы. Пробиотик обеспечивает получение 5 млрд живых бифидо- и лактобактерий на 1 прием, устойчив в кислой среде в течение 8 ч, резистентен к воздействию желчи в течение 3 ч, стабилен

не только при комнатной, но и при высокой температуре. Данные свойства препарата, результаты экспериментальных и клинических исследований позволяют сделать вывод, что Неообиотик Лактобаланс® с двойным покрытием бактерий имеет высокий потенциал для лечения различных заболеваний как в виде монотерапии, так и в составе комплексного лечения. Для определения всех возможных клинических эффектов препарата в отношении различных нозологий необходимо дальнейшее проведение клинических исследований с позиций доказательной медицины.

Благодарность

Компания «Юнифарм» поддерживала техническую редакцию статьи и обеспечивала взаимодействие между авторами настоящей публикации.

Литература

1. Мечников И.И. Этюды оптимизма. М.: Наука, 1987. [Mechnikov I.I. Etudes of optimism. Moscow: Science, 1987 (in Russ.).]
2. Андреев Н.Г. Коррекция изменений кишечной микробиоты как компонент терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта. Гастроэнтерология. Хирургия. Интенсивная терапия. Consilium Medicum. 2018;2:29–32. [Andreev N.G. Correction of intestinal microbiota changes as a component of gastrointestinal diseases therapy. Gastroenterology. Surgery. Intensive therapy. Consilium Medicum. 2018;2:29–32 (in Russ.).]
3. Monsour H.P.Jr, Quigley E.M. The Microbiome: What Will the Future Hold? Semin Liver Dis. 2016;36(4):354–359.
4. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. Ed.M. Feldman, L.S. Friedman, L.J. Brandt. 10th ed. 2015.
5. Guarner F. The intestinal flora in inflammatory bowel disease: normal or abnormal? Curr Opin Gastroenterol. 2005;21:414–418.
6. Andoh A. Physiological Role of Gut Microbiota for Maintaining Human Health. Digestion. 2016;93:176–181.
7. Li J., Jia H., Cai X., Zhong H., Feng Q., Sunagawa S. et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. Nat Biotechnol. 2014;32:834–841.
8. Микробиота. Под редакцией Е.Л. Никоновой и Е.Л. Поповой. Медиа Сфера; 2019. [Microbiota. Edited by E.L. Nikonova and E.L. Popova. Media Sphere; 2019 (in Russ.).]
9. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. PLoS Biol. 2016;14(8):e1002533.
10. Ардатовская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста. М.: Форте принт; 2011. [Ardatskaya M.D. Overgrowth Syndrome. Moscow: Forte print; 2011 (in Russ.).]
11. Елагин Р.И. Дисбактериоз кишечника. Provisorum. 2002;5:13–5. [Elagin R.I. Intestinal dysbacteriosis. Provisorum. 2002;5:13–5 (in Russ.).]
12. Gill S.R., et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. Science. 2006;312:1355–1359.
12. Лазебник Л.Б. Инновации в коррекции кишечных дисбиозов различного генеза. РМЖ «Медицинское обозрение». 2018;7(1):2–6. [Lazebnik L.B. Innovations in correction of intestinal dysbiosis of different genesis. RMJ "Medical Review". 2018;7(1):2–6 (in Russ.).]
13. Prados A. Gut microbiota resilience as an emerging measure of health Newsletter #130 // Gut Microbiota For Health. 2018. [Электронный ресурс]. URL: <http://gutmicrobiotaforhealth.us12.list-manage.com/track/click?u=3765ad28d8326b2da08104deeandid=d460e002bfande=24cfd1e526> (дата обращения: 22.08.2018).
14. Кожевников А.А., Раскина К.В., Мартынова Е.Ю. и соавт. Участие кишечной микробиоты в процессах метаболизма, старения и перспектив применения имеющихся данных в реальной клинической практике. РМЖ. 2017;2:98–105. [Kozhevnikov A.A., Raskina K.V., Martynova E.Y. et al. Participation of intestinal microbiota in metabolic processes, aging and prospects of application of available data in real clinical practice. RMJ. 2017;2:98–105 (in Russ.).]
15. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Роль пробиотиков в коррекции нарушений кишечной микрофлоры. Врач. 2012;8:51–55. [Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N. The role of probiotics in the correction of intestinal microflora disorders. Doctor. 2012;8:51–55 (in Russ.).]
16. Урсова Н.И. Базовые функции кишечной микрофлоры и формирование микробиоценоза у детей. Практика педиатра. 2006;3:30–37. [Ursova N.I. Basic functions of intestinal microflora and formation of microbiocenosis in children. Practice of pediatrician. 2006;3:30–37 (in Russ.).]
17. Казюлин А.Н., Шестаков В.А., Бабина С.М. Роль эндотоксемии в патогенезе неалкогольного стеатогепатита. Поликлиника. 2014; Спецвыпуск; 1:18–21. [Kazyulin A.N., Shestakov V.A., Babina S.M. The role of endotoxemia in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. Polyclinic. 2014;1:18–21 (in Russ.).]
18. Shanahan F. The host-microbe interface within the gut. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2002;16:915–31.
19. Шендеров Б.А. Мишени и эффекты короткоцепочечных жирных кислот. Современная медицинская наука. 2013;1–2:21–50. [Shenderov B.A. Targets and effects of short-chain fatty acids. Modern medical science. 2013;1–2:21–50 (in Russ.).]

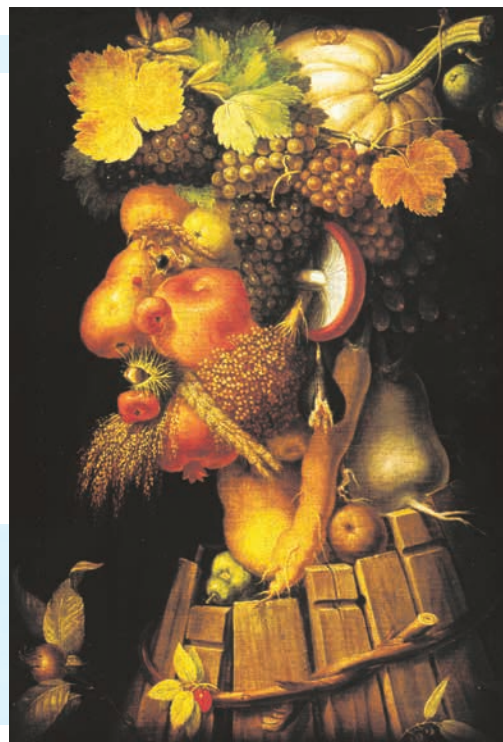
Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Аллопуринол-ЭГИС

аллопуринол 100 мг N50, 300 мг N30

Лидер* среди препаратов
для снижения мочевой кислоты в крови¹

Целевой уровень МК²:
<360 мкмоль/л (или <6 мг/дл)
<300 мкмоль/л (или <5 мг/дл)
у сердечно-сосудистых больных



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Аллопуринол-ЭГИС

Регистрационное удостоверение П № 012684/01. Торговое название: Аллопуринол-ЭГИС. Международное непатентованное

название: аллопуринол. Фармакотерапевтическая группа: протиподагрическое средство — ксантиноксидазы ингибитор.

ПОКАЗАНИЯ. Подавление образования мочевой кислоты и ее солей при подтвержденном накоплении этих соединений (например,

подагрический артрит, кожные тофусы, нефролитиаз) или предполагаемом клиническом риске их накопления. К основным клиническим

состояниям, которые могут сопровождаться накоплением мочевой кислоты и ее солей, относятся: идиопатическая подагра; мочекаменная

болезнь (образование конкрементов из мочевой кислоты); острая мочеиспальная нефропатия; опухолевые заболевания и миелопролиферативный

синдром с высокой скоростью обновления клеточной популяции, когда гиперурикемия возникает спонтанно или после проведения

цитотоксической терапии; определенные ферментативные нарушения, сопровождающиеся гиперпродукцией солей мочевой кислоты.

Лечение мочекаменной болезни, сопровождающейся образованием 2,8-дигидроксиадениновых (2,8-ДГА) конкрементов в связи с

пониженной активностью аденинфосфорибозилтрансферазы. Профилактика и лечение мочекаменной болезни, сопровождающейся

образованием смешанных кальциево-оксалатных конкрементов на фоне гиперурикозурии, при неэффективности диетотерапии и

повышенного потребления жидкости. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ.** Гиперчувствительность к аллопуринолу или любому из вспомогательных

веществ, входящих в состав препарата. Печеночная недостаточность, хроническая почечная недостаточность (стадия азотемии), острый

приступ подагры, детский возраст до 3-х лет, беременность, период грудного вскармливания. Непереносимость лактозы, дефицит

лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (в состав препарата входит лактозы моногидрат). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ.** При

нарушении функции печени, гипотиреозе, сахарном диабете, артериальной гипертензии, первичном гемохроматозе, одновременном

приеме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или диуретиков, детского возраста, пожилого возраста, нарушении функции

почек. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Наблюдаемые в пострегистративном периоде нежелательные реакции, связанные с терапией

аллопуринолом, встречаются редко или очень редко. В общей популяции пациентов в большинстве случаев носят легкий характер.

Частота развития нежелательных явлений увеличивается при нарушениях функций почек и (или) печени. *Нарушения со стороны кожи и*

подкожных тканей: частые: сыпь; у пациентов, принимающих аллопуринол, наиболее распространены нежелательные реакции со стороны

кожи. На фоне терапии препаратом эти реакции могут развиваться в любое время. Кожные реакции могут проявляться зудом,

макулопапулезными и чешуйчатыми высыпаниями. При развитии подобных реакций терапию аллопуринолом необходимо немедленно

прекратить. Если реакция со стороны кожи носит легкий характер, то после исчезновения этих изменений можно возобновить прием

аллопуринола в меньшей дозе (например, 50 мг в сутки). Впоследствии дозу можно постепенно увеличить.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами:

Пациенты, принимающие препарат, не должны управлять транспортными средствами и механизмами до тех пор,

пока они не будут уверены в том, что аллопуринол не оказывает неблагоприятного влияния

на соответствующие способности. **КОД АТХ:** M04AA01.

Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией
по медицинскому применению препарата



Реклама АЛП_04_08/2018

* по продажам в упаковках и деньгах
по данным IQVIA, Россия, июнь 2019

1. Инструкция по медицинскому применению
препарата Аллопуринол-ЭГИС
2. Cardiology Journal 2018, Vol. 25, No. 5: 558

Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «ЭГИС-РУС» 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, д. 8
Тел: (495) 363-39-66, факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ
МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

XVI

www.veinconference.paininfo.ru

Вейновские Чтения

16-я ежегодная конференция
посвященная памяти
академика А.М. Вейна

27–29 февраля
2020

Получить подробную
информацию и зарегистрироваться
на Конференцию Вы сможете на сайте:
www.veinconference.paininfo.ru

Место проведения Конференции:

Конгресс-парк гостиницы
«Рэдиссон Коллекшн, Москва»
(Кутузовский проспект, д. 2/1, стр. 1).

