

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И АЛГОРИТМЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

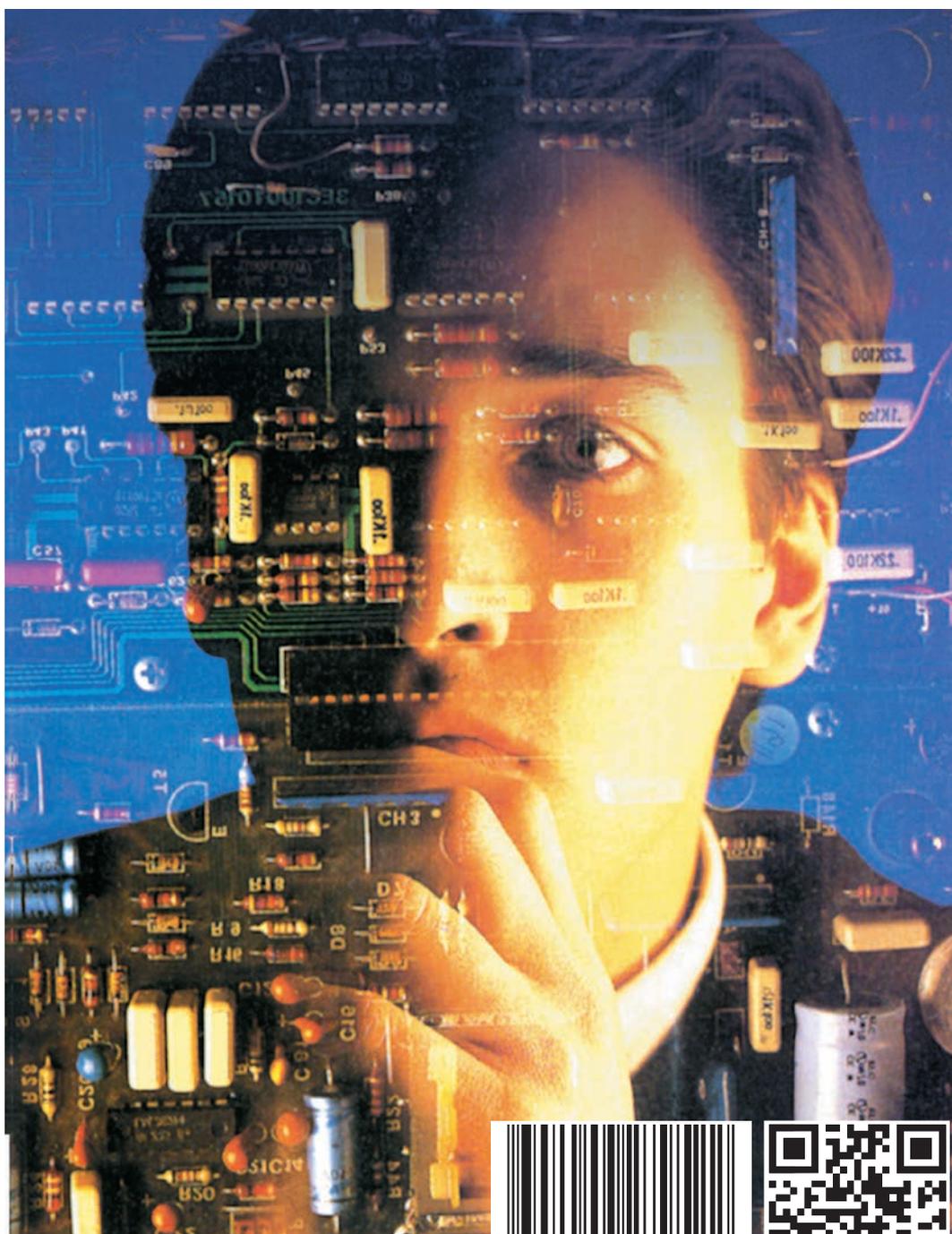
Иммуногенность препаратов инсулинов в свете оценки безопасности; тау протеин как маркер когнитивных нарушений при сахарном диабете; возможности комбинированной сахароснижающей терапии у пожилых

РЕВМАТОЛОГИЯ

Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года; демографические тенденции в борьбе с остеопорозом и его последствиями; роль однонуклеотидного полиморфизма гена CCR5 в развитии ревматоидного артрита

ДЕРМАТОЛОГИЯ

Состояние вегетативной нервной системы у пациентов с хроническими дерматозами; трудности диагностики редких форм локализованной склеродермии; применение крема с бактериородопсином у больных псориазом



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Каприн А.Д., академик РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бабанов С.А., профессор, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Древаль А.В., профессор, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Дутов В.В., профессор, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Заплатников А.Л., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Карпов Ю.А., профессор, ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

Кириенко А.И., академик РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Куташов В.А., профессор, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Лещенко И.В., профессор, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

Логотова Л.С., профессор, ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва

Маркова Т.П., профессор, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Минушкин О.Н., профессор, ФГБУ ДПО ЦГМА, Москва

Олисова О.Ю., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Пирадов М.А., академик РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Свиштушкин В.М., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Чичасова Н.В., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Яковлев С.В., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Аведисова А.С., профессор, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

Анциферов М.Б., профессор ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Барбараш О.Л., член-корр. РАН, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, директор ФГБНУ «НИИ КПССЗ», Кемерово

Бельская Г.Н., профессор, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Геппе Н.А., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Игнатова Г.Л., профессор, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Козлов Р.С., профессор, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Колобухина Л.В., профессор, ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Кривобородов Г.Г., профессор, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Парфенов А.И., профессор, МКНЦ ДЗМ, Москва

Рязанцев С.В., профессор, ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава России

Серов В.Н., академик РАН, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Фриго Н.В., д.м.н., ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ, Москва

Шляпников С.А., профессор, ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Шостак Н.А., профессор, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

PMЖ

№ 4, 2019

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 117628, Москва г, Ратная ул, дом № 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

медицинский редактор

И.А. Королева

редактор-корректор

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. Электровзаводская, д. 20, стр. 3
Тираж 75 000 экз. Заказ № 260895

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 – 0,750

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

17.06.2019

Содержание

РЕВМАТОЛОГИЯ

Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года
Л.И. Алексеева 2

Локальная периартикулярная терапия при остеоартрите коленного сустава с использованием теносикама
И.Р. Гафаров, Ф.С. Мусина, С.Ю. Глазунов 7

Демографические тенденции в борьбе с остеопорозом и его последствиями
В.Е. Ершов, С.С. Родионова, А.В. Кривова, В.П. Захаров 11

Роль однонуклеотидного полиморфизма гена CCR5 в развитии ревматоидного артрита
А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, Ю.А. Толстокурова 15

НЕВРОЛОГИЯ

Лабораторные анализы у пациентов с эпилепсией. Клиническая лекция
А.С. Котов, К.В. Фирсов, В.М. Фролова 18

Регтайм для ацетилсалициловой кислоты в сосудистой неврологии
Е.А. Широков 22

Нестероидные противовоспалительные средства при скелетно-мышечных болях: преимущества трансдермальных терапевтических систем
Н.В. Шестаков, Н.В. Пятигорская 28

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Иммуногенность препаратов инсулинов: краеугольный камень в оценке безопасности
А.А. Мосилян, А.Ю. Бабенко, И.Е. Макаренко 32

Возможности комбинированной сахароснижающей терапии у пожилых лиц с сахарным диабетом 2 типа
Е.Н. Дудинская 38

Влияние содержания таурина в плазме крови и генетической предрасположенности к диабету на изменение чувствительности к инсулину на фоне гипокалорийной диеты (реферат) 44

Тау протеин как маркер когнитивных нарушений при сахарном диабете
М.В. Матвеева, Ю.Г. Самойлова, Н.Г. Жукова, Д.А. Кудлай 50

ДЕРМАТОЛОГИЯ

Эффективность применения крема с бактериородопсином у больных псориазом
О.Ю. Олисова, И.С. Максимов, А.С. Алленова 54

Состояние вегетативной нервной системы у пациентов с хроническими дерматозами
А.В. Горшкова, Ю.Э. Русак, С.Н. Русак, Е.Н. Ефанова 59

Клинические аспекты и трудности диагностики редких форм локализованной склеродермии
М.М. Тлиш, Н.Л. Сычева, А.В. Обломий, Н.В. Сорокина, Ф.А. Псавок 62

ГИНЕКОЛОГИЯ

Оценка видового состава изолятов *Candida species*, выделенных из различных биотопов, и их чувствительности к антифунгальным препаратам
В.В. Новикова, С.Г. Езов 67

Подходы к профилактике рецидивов инфекций мочевыводящих путей у небеременных женщин
С.И. Гамидов, Т.В. Шатылко, Н.Г. Гасанов 72

Чрескожная криоабляция фиброаденомы молочной железы
Е.Г. Шачинов, П.В. Балахнин, А.С. Шмелев, В.И. Малькевич, Е.М. Бит-Сава, В.В. Егоренков, В.М. Моисеенко 76

Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года

Д.м.н. Л.И. Алексеева

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

РЕЗЮМЕ

Остеоартрит (ОА) — это хроническое прогрессирующее заболевание, при котором в зависимости от тяжести болезни требуется комплексный подход к лечению. Углубленное изучение патогенетических путей развития болезни привело к пониманию, что ОА включает в себя несколько подтипов. Меняющееся представление об ОА ставит новые задачи по его лечению, а именно создание рекомендаций для определенного фенотипа ОА. На очередном конгрессе ESCEO в 2019 г., состоявшемся в Париже, были обновлены прежние рекомендации на основании доказательной системы GRADE и новых систематических обзоров и метаанализов. Лечение больных ОА должно проводиться с использованием комбинации нефармакологических и фармакологических методов. Обновленный алгоритм лечения больных ОА на основании принципов доказательной медицины предлагает комплексный подход к лечению заболевания, еще раз с помощью системы доказательств GRADE обосновывает необходимость назначения базисной терапии симптоматическими медленнодействующими препаратами (SYSADOA) уже на первом этапе лечения, с пошаговым назначением лекарственных препаратов, что, безусловно, будет полезным для практикующих врачей.

Ключевые слова: остеоартрит, клинические рекомендации, лечение, НПВП, глюкозамин сульфат, Сустагард Артро, хондроитина сульфат, Хондрогард.

Для цитирования: Алексеева Л.И. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года. РМЖ. 2019;4:2–6.

ABSTRACT

Clinical guidelines update on the treatment of patients with osteoarthritis in 2019

L.I. Alekseeva

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

Osteoarthritis (OA) is a chronic progressive disease, which requires a comprehensive approach to its treatment, depending on the disease severity. An in-depth study of disease pathogenetic pathways has led to the awareness that OA includes several disease subtypes. The OA changing perception sets new goals for its treatment, namely, guidelines creation for a particular OA phenotype. At the latest ESCEO congress in 2019, held in Paris, data on updating the previous guidelines based on the GRADE evidence system and new systematic reviews, and meta-analyses were presented. Treatment of patients with OA should be carried out using non-pharmacological and pharmacological methods combination. The updated algorithm for treating patients with OA based on evidence-based medicine principles offers a comprehensive approach to OA treatment. Adding that by using the GRADE evidence system it justifies the need for basic therapy with symptomatic slow-acting drugs (SYSADOA) at the first treatment stage, with the stepwise prescription of drugs. It will certainly be useful for practicing physicians.

Keywords: osteoarthritis, clinical guidelines, treatment, NSAIDs, glucosamine sulfate, Sustaguard Arthro, chondroitin sulfate, Chondroguard.

For citation: Alekseeva L.I. Clinical guidelines update on the treatment of patients with osteoarthritis in 2019. RMJ. 2019;4:2–6.

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) — это хроническое прогрессирующее заболевание, при котором в зависимости от тяжести болезни требуется комплексный подход к лечению. ОА чаще возникает во второй половине жизни, и, по данным эпидемиологических исследований, частота его возрастает из-за увеличения продолжительности жизни человека. Второй, не менее важной, причиной его возникновения является «эпидемия» ожирения, которое не только ассоциируется с развитием ОА, но и обуславливает более быструю прогрессию болезни [1]. Эти факторы определяют и высокую коморбидность больного ОА, при которой наблюдается повышение риска развития кардиоваскулярных заболеваний (КВЗ), нежелательных явлений (НЯ) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), почек, влияющих на выбор антиостеоартритической терапии.

Современная модель доказательной медицины основывается на принципе использования баз данных, путем

анализа которых принимаются клинические решения и рекомендации. Рекомендации, в свою очередь, создаются на основе баланса между относительной пользой и вредом от лечения, с одной стороны, и важности лечения для пациента и его предпочтений — с другой.

Работа над рекомендациями по лечению больных ОА крупных суставов берет свое начало в 1995 г., когда эксперты Американского колледжа ревматологов предложили клинические рекомендации по управлению ОА крупных суставов. Немного позже последовательно появились рекомендации, созданные под эгидой EULAR (European League Against Rheumatism — Европейская антиревматическая лига) по управлению ОА коленных, тазобедренных суставов и суставов кистей [2–4]. Далее были предложены совместные европейские и американские рекомендации по ведению больных ОА [5–7].

Углубленное изучение патогенетических путей развития болезни привело к пониманию того, что ОА вклю-

чает в себя несколько подтипов болезни, которые можно гипотетически разделить, например, по установленным факторам риска развития ОА либо по первоначальным изменениям тех или иных тканей, образующих сустав (остеогенный, воспалительный и др.). И, безусловно, меняющееся представление об ОА ставит новые задачи по его лечению, а именно создание рекомендаций для определенного фенотипа ОА. Это обусловлено прежде всего весьма противоречивыми результатами многочисленных систематических обзоров и метаанализов, на основании которых разрабатываются клинические рекомендации по лечению ОА.

Подходы к лечению ОА

Первая попытка персонализированного подхода к лечению ОА коленных суставов была предпринята экспертами OARSI (Osteoarthritis Research Society International – Международное общество по изучению остеоартрита) [8], которые предложили дифференцированный подход к лечению на основании выделения фенотипов ОА по локализации поражения и наличию или отсутствию коморбидности (рис. 1).

В июле 2014 г. [9] был опубликован алгоритм ведения больных ОА коленных суставов в реальной клинической практике, последовательно отражающий основные принципы лечения ОА. Он был создан комитетом, состоящим из клиницистов и ученых разных стран, Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO), и учитывал эффективность и безопасность лечебных мероприятий.

Существующие многочисленные рекомендации по лечению ОА содержат данные по эффективности тех или иных методов лечения, но различные уровни доказательств относительно безопасности и НЯ терапии ОА. На очередном конгрессе ESCEO в 2019 г., состоявшемся в Париже, были обновлены прежние рекомендации на основании доказательной системы GRADE и новых систематических обзоров и метаанализов.

Лечение больных ОА должно проводиться с использованием комбинации нефармакологических и фармакологических методов. Нефармакологические методы помимо образовательных программ, лечебной физкультуры и снижения массы тела должны включать ортопедические приспособления для коррекции оси сустава. Интересно, что недавно появились рекомендации по немедикаментоз-



Рис. 1. Рекомендации для нехирургического лечения ОА

ным методам для врачей первичного звена (рис. 2), которые с учетом гетерогенности боли при ОА рекомендуют психосоциальные вмешательства и коррекцию нарушений сна [10].

Что касается медикаментозного лечения, то пошаговое назначение препаратов сохранено (рис. 3). Шаг 1 — это базисное лечение ОА. На первых этапах при небольших болях рекомендовался прием *парацетамола*. Парацетамол длительное время использовался в качестве анальгетического средства при ОА благодаря его безопасности, несмотря на относительно небольшой анальгетический эффект. В последние годы стало увеличиваться количество данных о повышении частоты развития КВЗ, НЯ со стороны ЖКТ, почек и печени при длительном его применении. Conaghan et al. [11] представили клинический обзор литературы по безопасности парацетамола, рекомендуя с осторожностью использовать его при хронической боли.

Симптоматические медленнодействующие препараты (SYSADOA) — класс разнообразных препаратов, которые положительно влияют на симптомы ОА и имеют доказательство болезнью-модифицирующего действия при их длительном применении [12–14]. Метаанализы плацебо-контролируемых исследований SYSADOA доказали, что глюкозамина сульфат (ГС), хондроитина сульфат (ХС) и диацереин, неомыляемые соединения авокадо/соя обладают положительным действием (от небольшого до умерен-

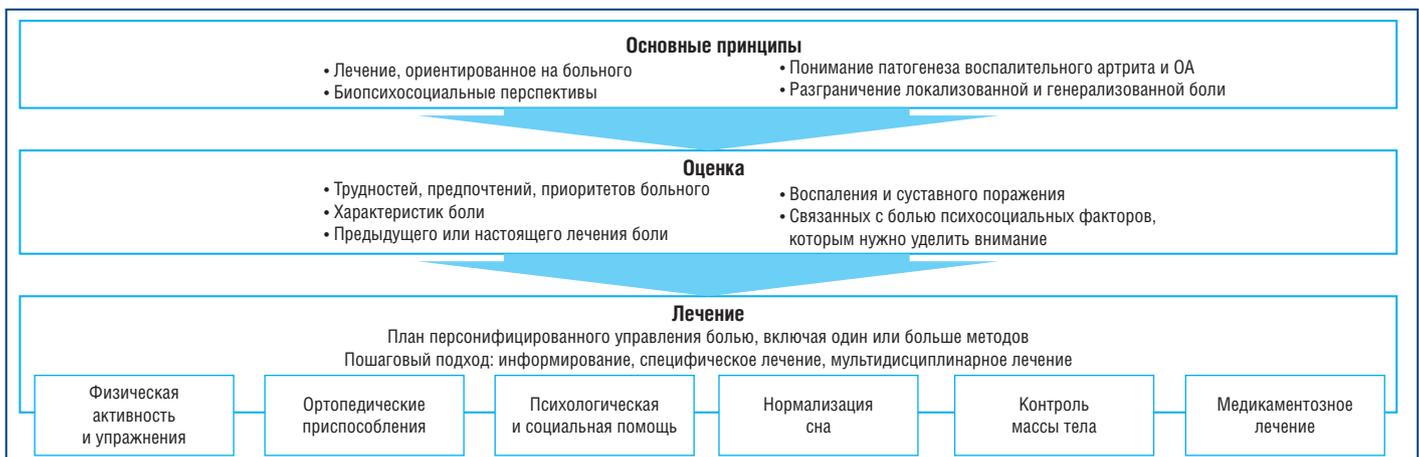


Рис. 2. Рекомендации EULAR по ведению пациентов с ОА [10]

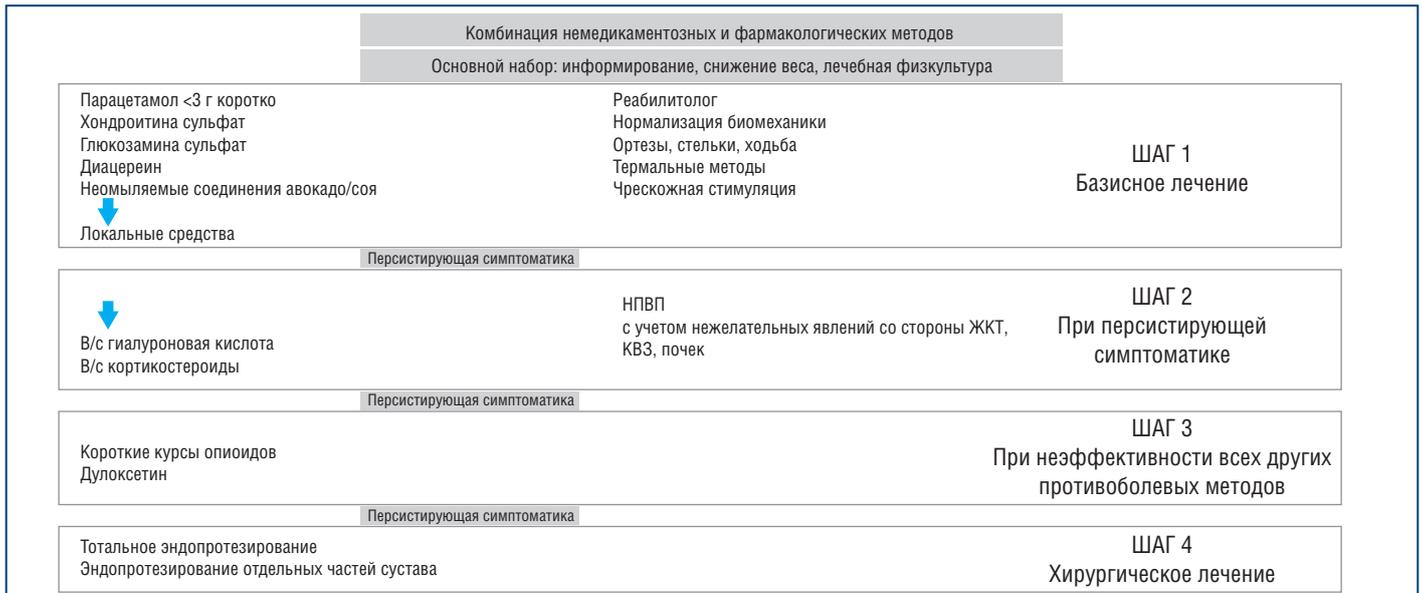


Рис. 3. Алгоритм рекомендаций ESCEO для лечения ОА

ного) при ОА [14]. ESCEO рекомендуют использование этих препаратов, но только фармацевтически качественных, как первое базисное лечение ОА. Применение в нескольких исследованиях кристаллизованного ГС продолжительностью от 6 мес. до 3 лет при ОА доказало его преимущество перед плацебо по влиянию на боль (0,27 (95% доверительный интервал (95% ДИ): 0,12–0,43) и функцию суставов (0,33 (95% ДИ: 0,17–0,48) [15]. Другими словами, размер эффекта оказался таким же, как при применении коротких курсов нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), а применение его в течение 3 лет замедляло прогрессирование ОА [16]. В России появились инъекционная и пероральная формы ГС — Сустагард® Артро, изучен синергизм препарата с 7 наиболее часто назначаемыми НПВП, его антиромботические эффекты, безопасность его применения при сопутствующем сахарном диабете, установлено синергичное действие ГС одновременно на транскриптом, протеом и реактом. Комплексное противовоспалительное действие ГС, снижающее синтез провоспалительных цитокинов и ослабляющее их воздействие на клетки, является фактором, влияющим на патогенез не только ОА, но и коморбидных ему патологий, сопровождающихся хроническим воспалением [17, 18].

ХС тоже способен замедлять прогрессирование ОА, кроме того, этот препарат обладает довольно выраженным действием на боль — размер анальгетического эффекта, по некоторым данным, достигает 0,75. Недавно опубликованное исследование показало эффективность ХС в отношении уменьшения структурных изменений в суставах с параллельным симптоматическим клинически значимым действием [19], что нашло подтверждение и в последующих работах. Эффективность и безопасность инъекционной формы ХС (Хондрогард®) изучались у 70 пациентов с ОА коленных суставов в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Терапия ХС в виде внутримышечных инъекций была эффективна у подавляющего большинства больных. Отмечено статистически значимое улучшение как отдельных показателей: боли, скованности, функциональной недостаточности (ФН), так и индекса WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) в целом. Из 63 пациентов, отметивших положительный эффект про-

водимой терапии, полностью прекратили прием НПВП 44% человек. Уменьшили дозу в 2 раза или стали принимать НПВП не чаще 1 раза в 3 дня 33% больных [20].

Несмотря на противоречивость некоторых рекомендаций по лечению ОА, SYSADOA широко с успехом используются во многих странах и как рецептурные препараты, и как продаваемые без рецепта. Профиль безопасности препаратов этой группы был представлен в систематическом обзоре и метаанализе исследований по сравнению SYSADOA с плацебо при ОА [21]. ХС и ГС, только фармацевтически качественные, рекомендуются как безопасные и эффективные SYSADOA. Ограниченные данные относительно безопасности представлены по *неомыляемым соединениям авокадо/соя*, которые содержат ингредиенты из многих натуральных растительных экстрактов, показана безопасность запатентованного препарата. Применение *диацереина* ассоциируется с отдельными небезопасными явлениями, поэтому польза препарата должна оцениваться для каждого пациента с учетом подходящей дозы и характеристик больного [22].

Локальные НПВП в целом рекомендуются до назначения пероральных НПВП, они обладают умеренным действием на боль, сравнимым с эффектом пероральных НПВП, но лучшим профилем безопасности благодаря низкой системной адсорбции. Эти данные систематического обзора и метаанализа представлены Honvo et al. [23]. Было отмечено незначимое увеличение кожных и подкожных НЯ, большинство из них относились к диклофенаку. Локальные НПВП могут рассматриваться как безопасное лечение, особенно по отношению к ЖКТ.

При персистирующей симптоматике назначаются системные НПВП. Их средняя эффективность при лечении боли ассоциируется с широким диапазоном токсичности со стороны ЖКТ, КВЗ и почек. В литературном обзоре Cooper et al. [24] представили резюме по безопасности неселективных НПВП с 2011 г. Отмечено, что токсичность как в отношении ЖКТ, так и в отношении сердечно-сосудистой системы присуща всем НПВП [25]. Практически все НПВП потенциально могут вызывать острое повреждение почек, и коморбидные больные ОА с такими патологиями, как сахарный диабет 1 типа, артериальная

ХОНДРОГАРД® и СУСТАГАРД® АРТРО

СТАРТ-терапия остеоартрита и остеохондроза

- **СТАРТ-терапия^{1,2,3,4}:**
схема чередования парентеральных форм хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата
- **Базисная терапия⁵:**
пероральный глюкозамина сульфат в виде саше СУСТАГАРД® АРТРО



• ХОНДРОГАРД®

ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТ

Раствор для внутримышечного и внутрисуставного введения
1 мл №10, 2 мл №10, 2 мл №25

ЛСР-005817/09



• СУСТАГАРД® АРТРО

ГЛЮКОЗАМИН

Концентрат для приготовления раствора для внутримышечного введения 200 мг/мл в комплекте с растворителем №5 (5 ампул А по 2 мл, 5 ампул Б по 1 мл)

Порошок для приготовления раствора для приема внутрь 1,5 г №20

ЛСР-009268/09, ЛП-003149

Реклама



1. М.И.Удвика, «Сравнительная эффективность инъекционных и пероральных симптоматических препаратов медленного действия в терапии первичного и посттравматического остеоартроза коленных суставов». РМЖ Ревматология №7, 2017
2. А.В.Наумов, М.Н.Шаров, Н.О.Ховасова, Ю.С.Прокофьева, «Результаты применения интермиттирующей схемы парентерального введения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата в старт-терапии хронической боли в суставах и спине у коморбидных пациентов». РМЖ Неврология №11, 2018
3. А.В. Наумов, О.Н. Ткачева, Н.О. Ховасова, «Обострения хронической боли в спине у коморбидных больных: терапия на перспективу». РМЖ Ревматология №5, 2018
4. Л.В.Васильева, А.В.Никитин, Е.Ф.Евстратова, Н.С. Бурдина, «Опыт сочетанного парентерального применения глюкозаминсульфата и хондроитинсульфата у больных с остеоартритом». Сборник тезисов/ Под редакцией: Академика РАН Мазурова В.И., доцента Трофимовой Е.А., Спб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2018
5. В.В. Бадокин, «Сустагард Артро - новый препарат глюкозамина сульфата в терапии остеоартроза», ФАРМАТЕКА, 2016, №19

гипертензия и сердечная недостаточность, имеют увеличенный риск развития НЯ.

Curtis et al. представили систематический обзор и метаанализ ингибиторов циклооксигеназы 2 типа (ЦОГ-2) [26]. Хотя ингибиторы ЦОГ-2 были созданы для того, чтобы избежать НЯ со стороны верхних отделов ЖКТ, результаты этого анализа показали наличие повышенного риска со стороны указанных отделов, особенно абдоминальной боли, у всех препаратов данного класса. Эти препараты ассоциируются с увеличением риска КВЗ. Даже при удалении из метаанализа рофекоксиба риск развития сердечной недостаточности и отеков остается значимым, поэтому предлагается осторожный подход к использованию НПВП и ингибиторов ЦОГ-2 при выборе лечения, с учетом индивидуальных характеристик пациента и ограничением длительности применения препаратов — интермиттирующего или курсового — для минимизации НЯ.

Внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты (ГК) рекомендуется в случае наличия противопоказаний для приема НПВП, у пожилых больных с коморбидностью или у больных, не ответивших на проводившуюся ранее терапию [27]. Несмотря на возрастающее количество доказательств эффективности ГК, особенно при ОА коленных суставов, и широкое использование ГК в клинической практике, все еще обсуждается соотношение польза/риск применения этих препаратов. Данные систематического обзора и метаанализа Honvo et al. [28] не позволяют определенно высказаться в отношении безопасности ГК (только низко- и среднемолекулярной), поэтому требуется дальнейшее накопление данных.

Опиоиды рассматриваются только как фармакологическое лечение ОА при наличии очень интенсивной боли, когда нет ответа на другие методы лечения, когда уже возникает вопрос о хирургическом лечении [27]. Систематический обзор и метаанализ, проведенный Fuggle et al. [29], подтверждают безопасность использования опиоидов при ОА, но они ассоциируются с увеличенным риском развития НЯ со стороны ЖКТ, кожи и центральной нервной системы, поэтому опиоиды рекомендуется назначать при неэффективности всех других противоболевых методов и только на короткий период времени.

При неэффективности терапевтического лечения и ухудшении качества жизни проводится *оперативное лечение*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, обновленный алгоритм лечения больных ОА на основании принципов доказательной медицины предлагает комплексный подход к лечению ОА, с помощью системы доказательств GRADE обосновывает необходимость назначения базисной терапии препаратами SYSADOA уже на первом этапе лечения, с пошаговым назначением лекарственных препаратов, что, безусловно, будет полезным для практикующих врачей.

Литература

1. Bijlsma J.W., Berenbaum F., Lafeber F.P. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*. 2011;377(9783):2115–2126. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60243-2.
2. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. 2003;62:1145–1155.
3. Zhang W., Doherty M., Arden N. et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing

- Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2005;64:669–681.
4. Zhang W., Doherty M., Leeb B.F. et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. 2007;66:377–388.
5. Zhang W., Moskowitz R.W., Nuki G. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part I: Critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15:981–1000.
6. Zhang W., Moskowitz R.W., Nuki G. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16:137–162.
7. Zhang W., Nuki G., Moskowitz R.W. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18:476–499.
8. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22:363–388.
9. Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.-P. et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2014;2–11.
10. Geenen R., Overman C.L., Christensen R. et al. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):797–807. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212662.
11. Conaghan P.G., Arden N., Avouac B. et al. Safety of paracetamol: what does the literature say? *Drugs Aging*. 2019;36(Suppl. 1):7–14. DOI: 10.1007/s40266-019-00658-9.
12. Bartels E.M., Bliddal H., Schondorff P.K. et al. Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(3):289–296. DOI:10.1016/j.joca.2009.10.006.
13. Towheed T.E., Maxwell L., Anastassiades T.P. et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;2:CD002946. DOI: 10.1002/14651858.cd002946.pub2.
14. Singh J.A., Noorbaloochi S., MacDonald R., Maxwell L.J. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD005614. DOI: 10.1002/14651858.CD005614.
15. Reginster J.Y. The efficacy of glucosamine sulfate in osteoarthritis: financial and nonfinancial conflict of interest. *Arthritis Rheum* 2007;56:2105–2110.
16. Pavelká K., Gatterová J., Olejarová M. et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med*. 2002;162:2113–2123.
17. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лила А.М. и др. Дифференциальный хемореактивный анализ глюкозамина сульфата и нестероидных противовоспалительных препаратов: перспективные синергичные комбинации. *Современная ревматология*. 2018;12(2):36–43. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M. et al. Differential chemoreaction analysis of glucosamine sulfate and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: promising synergistic combinations. *Modern rheumatology*. 2018;12(2):36–43 (in Russ.)].
18. Торшин И.Ю., Громова О.А., Лила А.М. и др. Результаты постгеномного анализа молекулы глюкозамина сульфата указывают на перспективы лечения коморбидных заболеваний. *Современная ревматология*. 2018;12(4):129–136. [Torshin I. Yu., Gromova O.A., Leela A.M. et al. The results of post-genomic analysis of the glucosamine sulfate molecule indicate prospects for the treatment of comorbid diseases. *Modern rheumatology*. 2018;12(4):129–136 (in Russ.)].
19. Zegels B., Crozes P., Uebelhart D. et al. Equivalence of a single dose (1200 mg) compared to a three-time a day dose (400 mg) of chondroitin 486 sulfate in patients with knee osteoarthritis. Results of a randomized double blind placebo controlled study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(1):22–27.
20. Алексеева Л.И., Аникин С.Г., Зайцева Е.М. и др. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата Хондрогард у пациентов с остеоартрозом. *PMJ*. 2013;32:1624–1628 [Alekseeva L.I., Anikin S.G., Zaitseva E.M. et al. Study of the efficacy, tolerability and safety of the drug Hondrogard in patients with osteoarthritis. *RMJ*. 2013;32:1624–1628 (in Russ.)].
21. Honvo G., Reginster J.-Y., Rabenda V. et al. Safety of symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis: outcomes of a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging*. 2019;36(Suppl. 1):65–99. DOI: 10.1007/s40266-019-00662-z.22. Pelletier J.P., Martel-Pelletier J. Diacerein-containing products: same risk of diarrhoea? *Aging Clin Exp Res*. 2018;30(4):411–412. DOI: 10.1007/s40520-018-0911-3.
23. Honvo G., Leclercq V., Geerinck A. et al. Safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: outcomes of a systematic review and metaanalysis. *Drugs Aging*. 2019;36(Suppl. 1):45–64. DOI: 10.1007/s40266-019-00661-0.
24. Cooper C., Chapurlat R., Al-Daghri N. et al. Safety of oral non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs: what does the literature say? *Drugs Aging*. 2019;36(Suppl. 1):15–24.
25. Chou R., McDonagh M.S., Nakamoto E., Griffin J. Analgesics for osteoarthritis: an update of the 2006 comparative effectiveness review. *Comparative effectiveness review no. 38*. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2011.
26. Curtis E., Fuggle N., Shaw S. et al. Safety of cyclo-oxygenase-2 inhibitors in osteoarthritis: outcomes of a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging*. 2019;36(Suppl. 1):25–44.

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

Локальная периартикулярная терапия при остеоартрите коленного сустава с использованием теноксикама

К.м.н. И.Р. Гафаров¹, к.м.н. Ф.С. Мусина¹, С.Ю. Глазунов²

¹АНО ДПО «Институт профессионального образования в сфере здравоохранения и социального развития», Уфа

²ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова, Уфа

РЕЗЮМЕ

Остеоартриты (ОА) коленного сустава представляют собой междисциплинарную проблему на стыке ревматологии, травматологии и ортопедии, ОА приводит к значительному снижению качества жизни и выраженному суставному синдрому.

Цель исследования: оценить возможности безопасного использования локальной местной периартикулярной терапии Артоксаном (теноксикам) в период острой фазы воспаления коленного сустава.

Материал и методы: в открытом наблюдательном проспективном исследовании изучены результаты эффективности и безопасности применения локальной периартикулярной терапии Артоксаном (теноксикам) из группы тиентиазинового производного оксикама, являющегося нестероидным противовоспалительным препаратом, у 43 пациенток в возрасте от 50 до 55 лет с ОА коленного сустава II стадии по Kellgren — Lawrence. Они были распределены на 2 равнозначные группы: в 1-й группе (n=20) было проведено внутримышечное введение Артоксана (теноксикам), во 2-й группе (n=23) Артоксан (теноксикам) вводился локально периартикулярно.

Результаты исследования: снижение интенсивности боли под воздействием терапии отмечалось в обеих группах, но во 2-й группе показатель ВАШ при движении показал лучшую динамику. Достоверное улучшение показателя функциональности по WOMAC наблюдалось к 3-му визиту во 2-й группе, получавшей местную терапию Артоксаном (p=0,042). По результатам гониометрии на 2-м и 3-м визитах пациентки 2-й группы демонстрировали большую амплитуду движения в коленном суставе по сравнению с таковой у пациенток 1-й группы (p=0,048). Анализ ответа на терапию по критерию OARSI показал положительный ответ в 1-й группе у 17 (85%) пациенток, во 2-й группе превосходный результат был отмечен у 21 пациентки (91%).

Заключение: благодаря использованию Артоксана (теноксикам) при локальной периартикулярной терапии достоверно улучшилось качество жизни, за короткие сроки уменьшился болевой синдром в области коленного сустава, были продемонстрированы хороший профиль безопасности и эффективности и оптимизация сроков лечения пациентов с ОА.

Ключевые слова: остеоартрит, фармакотерапия, качество жизни, тиентиазиновое производное оксикама, теноксикам, Артоксан.

Для цитирования: Гафаров И.Р., Мусина Ф.С., Глазунов С.Ю. Локальная периартикулярная терапия при остеоартрите коленного сустава с использованием теноксикама. РМЖ. 2019;4:7–10.

ABSTRACT

Local periarticular therapy with tenoxicam in knee osteoarthritis

I.R. Gafarov¹, F.S. Musina¹, S. Yu. Glazunov²

¹Health and Social Development Institute of Professional Education, Ufa

²Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatov, Ufa

Knee osteoarthritis (OA) is an interdisciplinary problem at the junction of Rheumatology, as well as Traumatology and Orthopedics, which significantly leads to a decrease in the quality of life and pronounced articular syndrome.

Aim: to assess the possibilities of local periarticular therapy application with Artozan (tenoxicam) during the inflammation acute phase of the knee joint.

Patients and Methods: in open observational prospective study, the efficacy and safety results were analyzed in local periarticular therapy application with Artozan (tenoxicam) from the thienothiazine derivative of the oxicam group. This non-steroidal anti-inflammatory drug was prescribed to 43 female patients aged 50 to 55 years with stage II knee OA (according to Kellgren-Lawrence), which were ranged into two equivalent groups: group 1 (n=20) — intramuscular injection with Artozan (tenoxicam), group 2 (n=23) — local periarticular administration with Artozan (tenoxicam).

Results: pain reduction resulting from the therapeutic effect was noted in both groups, but the VAS parameter during movement showed the best dynamics in the 2nd group. A significant improvement in the WOMAC Osteoarthritis Index was observed by the third visit in the 2nd group, receiving local therapy with Artozan (p=0.042). According to the goniometry results by the 2nd and 3rd visits, patients of the 2nd group demonstrated greater movement amplitude in the knee joint compared with that in patients of the 1st group (p=0.048). Response rate analysis to therapy according to the OARSI criterion showed a positive response in 17 (85%) patients of the 1st group. The drug showed an excellent result in 21 (91%) patients of the 2nd group.

Conclusion: obtained results in Artozan (tenoxicam) administration for local periarticular therapy significantly improved the quality of life, reduced the pain in the knee joint with a good safety and efficacy profile, and optimized the treatment duration for patients with OA.

Keywords: osteoarthritis, pharmacotherapy, quality of life, thienothiazine derivative of the oxicam group, tenoxicam, Artozan.

For citation: Gafarov I.R., Musina F.S., Glazunov S.Yu. Local periarticular therapy with tenoxicam in knee osteoarthritis. RMJ. 2019;4:7–10.

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) — это деструктивно-дистрофическое заболевание с анатомо-физиологическими изменениями не только в суставе, но и в прилегающей к нему ткани, приводящими к снижению функциональной активности пациентов и выраженному артралгическому синдрому. ОА подвержены различные возрастные группы, по данным литературы, в пожилом и старческом возрасте доля пациентов, страдающих ОА, достигает 80%. Значительная доля пациентов с установленным диагнозом ОА имеет высокую коморбидность, что затрудняет системное использование базисной терапии, особенно при высоком риске желудочно-кишечного кровотечения и сердечно-сосудистой патологии [1–3]. ОА встречается и у молодых трудоспособных лиц, причиной развития заболевания являются занятия экстремальными видами спорта. В настоящее время фармакотерапия ОА претерпела существенные изменения, прежде всего медикаментозная коррекция направлена на улучшение качества жизни посредством восстановления кинематической активности сустава до исходного уровня, а также снижения воспалительного процесса в области периартикулярной ткани сустава [4, 5]. Базовая терапия направлена на ингибирование изоформ фермента циклооксигеназы (ЦОГ), что приводит к нарушению метаболизма арахидоновой кислоты и блокаде синтеза простагландинов (ПГ) [6, 7]. Это позволяет патогенетически уменьшить прогрессирование ОА, улучшить параметры функциональной активности и снизить уровень болевого синдрома. В клинической практике часто используется нестероидное противовоспалительное тиенотиазинное производное оксикама — препарат с анальгетическим, противовоспалительным и жаропонижающим действием, также препятствующий агрегации тромбоцитов.

В основе механизма его действия лежит угнетение активности изоферментов ЦОГ-1 и ЦОГ-2, в результате чего снижается синтез ПГ в очаге воспаления, а также в других тканях организма [2]. Хорошо проникая через гематоэнцефалический барьер, теноксикам оказывает центральное анальгетическое действие, блокируя болевые импульсы на уровне таламуса, кроме того, теноксикам уменьшает накопление лейкоцитов в очаге воспаления, снижает активность протеогликаназы и коллагеназы в человеческом хряще, обладает хондропротективным эффектом. Быстрое начало мощного анальгетического эффекта и его длительное действие (период полувыведения препарата составляет 49–81 ч), а также хорошая переносимость пациентами отличают Артоксан (теносикам) от других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Именно поэтому изучение эффективности теноксикама при локальной периартикулярной терапии по сравнению с внутримышечным введением и стало объектом нашего исследования.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность использования локальной периартикулярной терапии Артоксаном (теносикам) при ОА коленного сустава в период острой фазы воспаления.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 43 пациентки в возрасте от 50 до 55 лет с ОА коленного сустава II стадии по Kellgren — Lawrence, которые были распределены на 2 группы. Пациенткам 1-й группы (n=20) вводили Артоксан (теносикам) внутримышечно, 2-й группы (n=23) — локально периарти-

кулярно, в 5 точек коленного сустава по следующей схеме: 2 мл с интервалом 48 ч 3-кратно. Данное исследование проводилось в рамках расширения способов введения препарата и было одобрено локальным этическим комитетом. Все пациентки подписывали добровольное информированное согласие. Продолжительность наблюдения за сравниваемыми группами после завершения курса составила 3 мес. от начала использования препарата. У пациенток в период наблюдения оценивались ортопедический статус, амплитуда движения в коленном суставе, а также боли в области коленного сустава по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, индекс функциональности и скованности). На момент наблюдения пациентки не принимали НПВП других групп как минимум 3 мес. до включения в исследование и не имели серьезной соматической патологии, которая могла повлиять на результат проводимой терапии.

Эффективность локального периартикулярного введения Артоксана (теносикам) оценивалась по клиническим показателям, таким как параметры качества жизни, и с помощью инструментальных методов: рентгенографии и ультрасонографии коленного сустава на протяжении 3 мес. от начала клинического наблюдения и по завершении исследования. Эффективность проводимого лечения оценивалась как очень хорошая, хорошая, удовлетворительная и как отсутствие эффекта; переносимость — очень хорошая, хорошая, удовлетворительная, плохая. Во время каждого визита пациентки проводились ортопедический осмотр и оценка параметров качества жизни, все полученные данные регистрировались в индивидуальной карте.

Результаты клинических наблюдений были обработаны с использованием методов описательной статистики, различия считались достоверными при уровне значимости менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

До начала фармакотерапии у пациенток оценивались параметры боли в области коленного сустава по шкале ВАШ (в покое и при движении), базовые значения до начала лечения составили 5 и 6; 5 и 7 баллов соответственно в 1-й и 2-й группах. На 1-м визите в обеих группах параметры ВАШ в покое и при движении составили 3,5 и 4,0; 3,5 и 3,3 балла. Было отмечено снижение боли в сравниваемых группах, но во 2-й группе теноксикам показал более выраженное действие по показателю ВАШ при движении. На 2-м и 3-м визитах была отмечена тенденция к уменьшению болевого синдрома по ВАШ в области коленного сустава после введения теноксикама (рис. 1). Полученные результаты по 2 параметрам ВАШ подтвердили эффективность Артоксана (теносикам) как препарата выбора для купирования воспаления в суставе, различия в эффективности использования препарата между группами оказались близки к достоверному значению ($p=0,04$). Для шкалы WOMAC (индекс функциональности и скованности) были получены различия между сравниваемыми показателями групп. Достоверное улучшение показателя функциональности WOMAC наблюдалось со 3-му визиту во 2-й группе, где пациентки получали местную терапию препаратом Артоксан ($p=0,042$), были выявлены различия в скованности, оцененной по шкале WOMAC. Более эффективно этот параметр регрессировал у пациенток, которым был проведен курс локальной терапии ($p=0,032$), что отражено на рисунке 2.

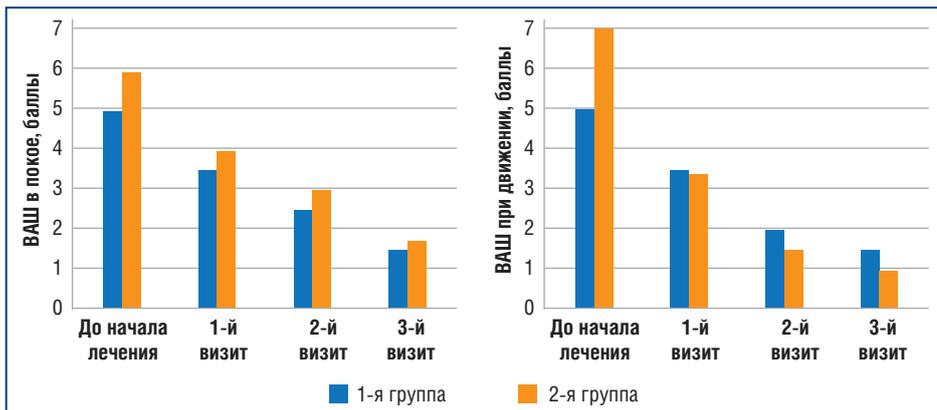


Рис. 1. Динамика интенсивности боли по ВАШ (в покое и при движении)

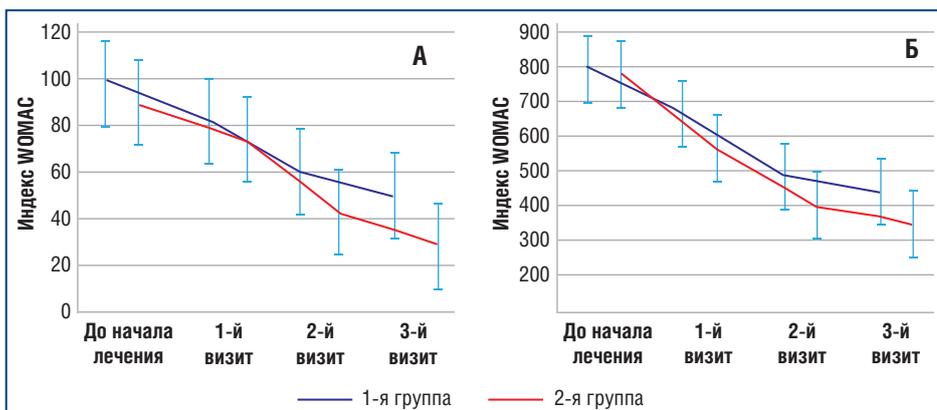


Рис. 2. Динамика скованности (А) и функциональной недостаточности (Б) по WOMAC

Результаты гониометрии в сравниваемых группах при 1-м визите показали достоверное увеличение амплитуды движения в коленном суставе за счет противовоспалительного эффекта препарата, его эффективность не показала достоверного различия между группами. На последующих визитах пациентки 2-й группы демонстрировали наибольшую амплитуду движения в коленном суставе по сравнению с таковой у пациенток 1-й группы ($p=0,048$). Анализ частоты ответа на проводимую терапию по критерию OARS1 показал положительный ответ в 1-й группе у 17 (85%) пациенток. Во 2-й группе препарат показал превосходный результат у 21 пациентки (91%) (рис. 3). Среди побочных и других отрицательных реакций в период курса лечения Артоксаном в 1-й группе у 2 пациенток при внутримышечном введении были выявлены локальные реакции в виде геморрагии на местах инъекции, у 1 пациентки была зафиксирована гастралгия. Во 2-й группе у 2 пациенток наблюдались геморрагии на месте инъекций.

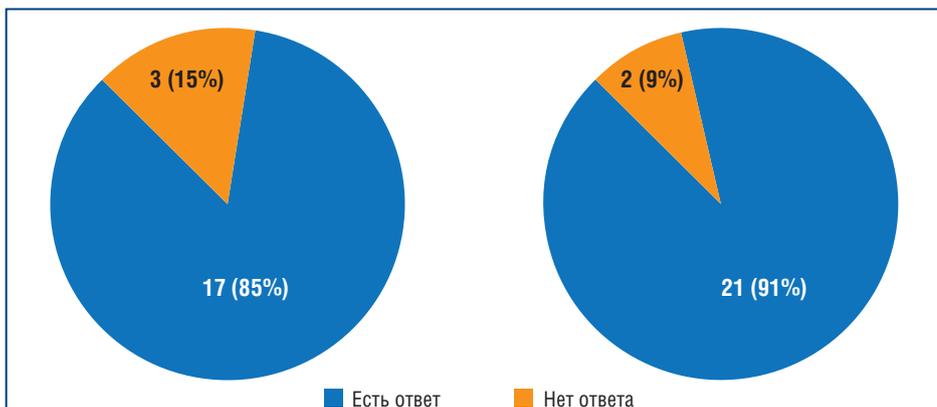


Рис. 3. Частота ответа на терапию Артоксаном (теноксикам) в 2 сравниваемых группах

Артоксан

Теноксикам 20 мг

3 флакона с лиофилизированным порошком
3 ампулы с растворителем по 2 мл



ВАШЕ ОРУЖИЕ ПРОТИВ БОЛИ

Современный мощный НПВП с ярко выраженным обезболивающим эффектом

- **Быстрое начало действия**
Начинает действовать через 15 минут (при в/м введении), максимальная концентрация в плазме крови отмечается через 2 часа
- **Максимальная продолжительность действия (без накопления токсических эффектов)**
Период полувыведения 72 часа¹
- **Оптимальный профиль безопасности среди НПВП**
Подтверждена крупнейшими сравнительными слепыми рандомизированными многоцентровыми исследованиями²⁻³
- **Сравним по анальгетическому действию с препаратами центрального действия⁴**
- **Показан при обострении подагры¹**
- **Обладает хондропротективным эффектом⁵**

1. Инструкция по применению лекарственного препарата Артоксан (www.grls.rosminzdrav.ru)
2. U. Moser, H. Waldburger, H.A. Schwarz and C.A. Gobelet Mihligasse, Liestal, Switzerland 1989 A Double-blind Randomised Multicentre Study with Tenoxicam, Piroxicam and Diclofenac Sodium Retard in the Treatment of Ambulant Patients with Osteoarthritis and Extra-articular Rheumatism (1630 pat-s)
3. L. Puccetti et al. Comparative gastro-intestinal toxicity of individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis of endoscopic studies involving 1725 rheumatic patients. Internal Medicine. 3:11-18. 1995.
4. Chia YY, Liu K. Prospective and randomized trial of intravenous tenoxicam versus fentanyl and tramadol for analgesia in outpatient extracorporeal lithotripsy
5. In vitro effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on proteoglycanase and collagenase activity in human osteoarthritic cartilage. Vignon E, Mathieu P et al. Arthritis Rheum. 1991 Oct; 34

Полную информацию смотрите на сайте Государственного реестра лекарственных средств www.grls.rosminzdrav.ru, на сайте www.worldmedicine.ru, в инструкции по применению лекарственного препарата

Регистрационный номер ЛП-004089 23.01.2017



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

Реклама

Серьезных побочных эффектов от применения терапии в сравниваемых группах не было отмечено. По данным мониторинга УЗИ коленных суставов в обеих группах оценивались состояние синовиальной оболочки, наличие выпота в суставную полость. Мониторинг УЗИ проводился до и после лечения, анализ полученных данных выявил достоверные различия между 2 группами и свидетельствовал об эффективности 2 схем лечения. Подтверждающие УЗ-признаки (уменьшение толщины синовиальной оболочки, площади супрапателлярного заворота и выраженности периартикулярных изменений) были отмечены в 1-й группе у 15 пациенток, а во 2-й группе — у 19.

При оценке качества жизни было продемонстрировано значимое улучшение на 1-м визите, соответственно, результаты ВАШ и WOMAC в группах были равнозначными, на 2-м и 3-м визитах локальное использование препарата Артоксан показало лучшие результаты, чем внутримышечное введение. Наблюдение за пациентками обеих групп на протяжении 3 мес. демонстрировало увеличение объема движения в коленном суставе.

Проведенные исследования показали эффективность применения как внутримышечной, так и локальной периартикулярной терапии ОА, подобные результаты описаны в научных работах по изучению влияния теноксикама на течение ОА [8–10]. Положительный эффект от проводимой терапии отметили более 85% пациенток, полученные результаты согласовывались с многочисленными исследованиями по изучению теноксикама [11, 12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внутримышечное введение Артоксана (теносикам) достоверно улучшило параметры качества жизни за короткие сроки, снизился болевой синдром в области коленного сустава, восстановилась функциональная активность сустава, также локальная периартикулярная терапия позволила значительно сократить период активности воспаления в периартикулярной ткани, что было подтверждено результатами не только по шкалам ВАШ, WOMAC, но и при УЗИ коленного сустава. Таким образом, у пациентов с ОА в период активного воспаления рекомендуется использовать Артоксан (теносикам) периартикулярно с учетом высокого профиля безопасности. Рекомендуется внести этот способ применения в инструкцию к препарату.

Литература

1. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. и др. Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):157–163 [Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G. et al. Osteoarthritis of the knee joints and metabolic syndrome: new approaches to therapy. Scientific and practical rheumatology. 2018;56(2):157–163 (in Russ.)].
2. Балабанцева А.П., Каратеев А.Е. Частота и клинико-эндоскопические особенности сочетанных НПВП-индуцированных гастроинтестинальных повреждений. Современная ревматология. 2018;12(4):95–100. [Balabantseva A.P., Karateev A.E. Frequency and clinical and endoscopic features of combined NSAID-induced gastrointestinal damage. Modern rheumatology. 2018;12(4):95–100 (in Russ.)].
3. Лучихина Л.В., Мендель О.И., Мендель В., Голухов Г.Н. Остеоартрит и возраст. Роль старения в этиологии и патогенезе заболевания. Современная ревматология. 2017;11(1):4–11. [Luchikhina L.V., Mendel O.I., Mendel V., Golukhov G.N. Osteoarthritis and age. The role of aging in the etiology and pathogenesis of the disease. Modern rheumatology. 2017;11(1):4–11 (in Russ.)].
4. Гафаров И.Р., Мусина Ф.С., Глазунов С.Ю. Среднесрочные результаты эффективности комбинированной терапии глюкозамина и хондроитина сульфата при остеоартрозе коленных суставов. Здоровье и образование в XXI веке. 2018;20(4):51–57. [Gafarov I.R., Musina F.S., Glazunov S. Yu. Medium-term results of the effectiveness of combination therapy of glucosamine and chondroitin sulfate in osteoarthritis of the knee joints. Health and education in the 21st century. 2018;20(4):51–57 (in Russ.)].
5. Василевский И.В. Клинико-фармакологическая гетерогенность нестероидных противовоспалительных лекарственных средств: фокус на ацеклофенак. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2015;2(14):61–78 [Vasilevsky I.V. Clinical and pharmacological heterogeneity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: focus on aceclofenac. International reviews: clinical practice and health. 2015;2(14):61–78 (in Russ.)].
6. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56(S1):1–29. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T. et al. Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. Scientific and practical rheumatology. 2018;56(S1):1–29 (in Russ.)].
7. Зоннова Е.В., Каратеев А.Е. Обоснованный подход к выбору нестероидных противовоспалительных препаратов при остеоартрите. Современная ревматология. 2018;12(4):47–53. [Zonova E.V., Karateev A.E. A reasonable approach to the selection of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis. Modern rheumatology. 2018;12(4):47–53 (in Russ.)].
8. Cook T.M., Tuckey J.P., Nolan J.P. Analgesia after day-case knee arthroscopy: double-blind study of intra-articular tenoxicam, intra-articular bupivacaine and placebo. Br J Anaesth. 1997;78(2):163–168.
9. Talu G.K., Ozyalçın S., Koltka K. et al. Comparison of efficacy of intra-articular application of tenoxicam, bupivacaine and tenoxicam: bupivacaine combination in arthroscopic knee surgery. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2002;10:355–360.
10. Oral E.G., Hanci A., Ulufer Sivrikaya G. et al. The analgesic effects of morphine and tramadol added to intra-articular levobupivacaine-tenoxicam combination for arthroscopic knee surgery on postoperative pain; a randomized clinical trial. Anesth Pain Med. 2015;5(3): e24047.
11. Рачин А.П., Выговская С.Н., Нувахова М.Б. и др. Наблюдательное исследование по оценке эффективности и безопасности теноксикама при дорсалгии в сравнении с мелоксикамом и диклофенаком натрия. РМЖ. 2018;4(II):43–46. [Rachin A.P., Vygovskaya S.N., Nuvakhova M.B. et al. An observational study evaluating the efficacy and safety of tenoxicam in dorsalgia versus meloxicam and diclofenac sodium. RMJ. 2018;4(II):43–46 (in Russ.)].
12. Каратеев А.Е. Теноксикам. Клиническая фармакология и терапия. 2017;26(5):44–50 [Karateev A.E. Tenoksikam. Clinical pharmacology and therapy. 2017;26(5):44–50 (in Russ.)].

Демографические тенденции в борьбе с остеопорозом и его последствиями

В.Е. Ершов¹, профессор С.С. Родионова², д.м.н. А.В. Кривова¹, к.м.н. В.П. Захаров¹

¹ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России

²ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В данной работе рассматривается проблема старения населения как один из демографических аспектов, влияющих на заболеваемость остеопорозом, и деятельность системы здравоохранения, направленная на профилактику снижения минеральной плотности костной ткани и возникновения низкоэнергетических переломов. Изучен средний вариант прогноза Федеральной службы государственной статистики о предположительной численности и структуре населения в Российской Федерации до 2035 г., согласно которому на фоне прогнозируемого увеличения ожидаемой продолжительности жизни в нашей стране до 77,13 года доля пожилых людей в популяции достигнет 30,1%. Проблема будущего демографического старения вызывает беспокойство медицинского сообщества, поскольку ожидается рост частоты заболеваний пожилого возраста. В статье уделено внимание Федеральным клиническим рекомендациям «Патологические переломы, осложняющие остеопороз», утвержденным в 2018 г., а также стартовой медикаментозной профилактике повторных низкоэнергетических переломов с применением оссеин-гидроксиапатитного комплекса. С 1 января 2019 г. вступил в силу федеральный проект «Старшее поколение», который предполагает значительные ассигнования на совершенствование медицинской помощи гражданам старшего возраста.

Ключевые слова: остеопороз, демография, старение населения, численность населения, низкоэнергетические переломы, оссеин-гидроксиапатитный комплекс, Остеогенон.

Для цитирования: Ершов В.Е., Родионова С.С., Кривова А.В., Захаров В.П. Демографические тенденции в борьбе с остеопорозом и его последствиями. РМЖ. 2019;4:11–14.

ABSTRACT

Demographic trends in dealing with osteoporosis and its consequences

V.E. Ershov¹, S.S. Rodionova², A.V. Krivova¹, V.P. Zakharov¹

¹Tver State Medical University

²National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov, Moscow

This article examines the population aging problem as one of the demographic aspects affecting osteoporosis incidence and the health care system measures aimed at preventing the bone mineral density reduction and low-energy fractures occurrence. A forecast average variant of the Federal State Statistics Service about the population estimated number and structure in the Russian Federation until 2035 was studied. According to the above mentioned, the proportion of elderly people in the population will reach 30.1% against the background of the predicted increase in life expectancy in our country up to 77.13 years. The future demographic aging problem is a concern for the medical community since an increase in the incidence of elderly age diseases is expected. The article deals with the Federal Clinical Guidelines "Pathological fractures leading to osteoporosis complications" and starting drug prevention of recurrent low-energy fractures using the ossein-hydroxyapatite complex. On January 1, 2019, the Federal Project "The Older Generation" became effective. It involves significant allotments for improving medical care for older citizens.

Keywords: osteoporosis, demography, population aging, population size, low-energy fractures, ossein-hydroxyapatite complex, Osteogenon.

For citation: Ershov V.E., Rodionova S.S., Krivova A.V., Zakharov V.P. Demographic trends in dealing with osteoporosis and its consequences. RMJ. 2019;4:11–14.

Актуальность

В последние годы понятие «ожидаемая продолжительность жизни» широко используется не только как демографическая характеристика, но и как индикатор масштабных положительных тенденций, отражающих курс социальной политики государства. Федеральная служба государственной статистики осуществила расчет предположительной численности населения до 2035 г. по трем вариантам (низкий, средний, высокий). Расчет произведен по Российской Федерации в целом и субъектам РФ от базы на начало 2018 г. и выполнен на основании различных гипотез относительно будущих тенденций рождаемости, смертности

и миграции (низкий, средний и высокий) [1]. В контексте данной работы основные демографические характеристики по среднему варианту прогноза Росстата представлены в таблице 1.

Демографические прогнозы свидетельствуют об увеличении средней продолжительности жизни во всем мире и в нашей стране. По данным бюллетеня Росстата «Предположительная численность населения Российской Федерации до 2035 года», согласно среднему варианту прогноза, численность населения в нашей стране снизится со 146,8 млн до 144,0 млн человек [1], однако ожидаемая продолжительность жизни в РФ, которая на 1 января

Таблица 1. Предположительная численность и структура населения Российской Федерации до 2035 г.

Демографический показатель	2019 г.			2035 г.		
	РФ	ЦФО	Тверская область	РФ	ЦФО	Тверская область
Численность населения, тыс. чел.	146 796,5	39 372,7	1270,8	144 010,8	40 049,2	1066,7
Ожидаемая продолжительность жизни, лет	73,38	74,77	71,39	77,13	78,40	74,88
Доля пожилого населения, %	25,9	28,0	30	30,1	32,6	32,5

Примечание. ЦФО – Центральный федеральный округ.

2019 г. составляла 73,38 года, к 2035 г. увеличится и составит по среднему прогнозу 77,13 года. К 2050 г. в России на фоне снижения общей численности населения доля людей 50 лет и старше увеличится до 56%, 70 лет и старше — до 20% [2]. На результатах демографических исследований базируются программы развития многих отраслей, в т. ч. медицины и здравоохранения [3].

Остеопороз и его последствия у пожилых людей

Для системы здравоохранения подобные прогнозы необходимо учитывать при разработке новых подходов к проблемам здоровья пожилого населения. На крупнейших научных форумах геронтологическим вопросам уделяют особое внимание. К примеру, на предстоящем конгрессе «Травма 2019: мультидисциплинарный подход» в программу конференции включены такие темы, как «Травматологическая помощь гериатрическому пациенту» и «Лечение переломов у пациентов пожилого и старческого возраста» [4]. Рост частоты заболеваний, связанных с увеличением продолжительности жизни населения, вызывает серьезную озабоченность медицинского сообщества во всем мире.

Одной из нерешенных задач, касающихся укрепления здоровья пожилого населения, является остеопороз и ассоциированные с ним переломы, полученные при минимальной травме. По данным статистики, в России остеопороз (в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения) выявлен у 33,8% женщин и 26,9% мужчин в возрасте 50 лет и старше [5]. Каждую минуту в стране происходит 7 переломов позвонков, а каждые 5 мин — перелом проксимального отдела бедренной кости. По последним данным, около 34 млн жителей России имеют высокий риск низкоэнергетических переломов [2, 6, 7]. К 2035 г. общее число переломов на фоне остеопороза увеличится с 590 тыс. до 730 тыс. случаев в год [6]. Популяционные исследования остеопороза демонстрируют рост заболеваемости в различных регионах земного шара [8].

По мнению С.С. Родионовой, «...травматологи-ортопеды без понимания проблемы остеопороза обречены на огромное количество осложнений у пациентов» [9]. С остеопорозом и его осложнениями связывают значительное увеличение инвалидизации населения, в т. ч. его работоспособной части, смертности среди лиц пожилого возраста, что влечет за собой большие экономические расходы в области здравоохранения [8]. При анализе данных о пациентах, не обращавшихся за специализированной травматологической помощью, было установлено, что через 1 год после перенесенного перелома 64% пациентов не выходили из дома, из них 46,9% были прикованы к постели [10].

Распространенность низкотравматических переломов с каждым годом растет [11], что напрямую связано со структурой населения России. Данные эпидемиологи-

ческих исследований оказывают огромное влияние на планирование травматологической помощи [12]. Высокая инцидентность низкотравматических переломов послужила одним из определяющих факторов для создания службы профилактики повторных переломов в нашей стране [13]. Необходимо гибко реагировать на прогнозируемое старение населения. Под этой демографической характеристикой понимается увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста в общей численности популяции, проживающей на определенной территории. Согласно шкале демографического старения ООН, если удельный вес лиц в возрасте старше 65 лет составляет более 7%, то население считается старым [14]. В экономически развитых странах доля пожилого населения уже составляет более 20% (в некоторых странах эта цифра доходит до 31%). В аспекте распределения населения по полу и возрасту, а также для проведения структурного анализа состава учитывается коэффициент феминизации, рассчитываемый по формуле: число женщин / число мужчин × 1000. В России на 1 января 2019 г. соотношение мужчин и женщин в возрасте старше 30 лет составляло 40% на 60% (41,989 млн на 53,801 млн соответственно). Коэффициент феминизации, исходя из этих показателей, равен 1281.

Остеопороз часто рассматривается как женская проблема, т. к. частота развития остеопоротических переломов у женщин более чем в 2 раза выше, чем у мужчин [15]. По данным эпидемиологических исследований в России, вероятность получить перелом бедренной кости в возрасте 50 и последующих лет составляет 4% у мужчин и 7% у женщин. У женщин риск перелома проксимального отдела бедренной кости превышает суммарный риск «женских» онкологических заболеваний: рака молочной железы, яичников и матки [6]. Знания о возрастно-половой структуре населения региона, учет гендерных факторов риска остеопороза и инцидентности низкоэнергетических переломов играют важную роль при планировании диспансерного учета потенциальных пациентов кабинетов профилактики остеопороза.

Актуальность проблемы профилактики новых и повторных переломов на фоне снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ), связанная с их высокой распространенностью и большими экономическими затратами, побудила ведущих российских специалистов в сфере борьбы с остеопорозом разработать клинические рекомендации «Патологические переломы, осложняющие остеопороз». Данное руководство для практикующих врачей было опубликовано на сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2018 г., находится в свободном доступе. В нем рассмотрены основные факторы риска падений и возникновения переломов, дана подробная классификация низкотравматических повреждений, а также описаны этапы диагностики, профилактики и алгоритмы лечения [16]. В марте 2019 г. была проведена профильная

конференция под эгидой Российской ассоциации по остеопорозу «Профилактика повторных переломов при остеопорозе. Клинические разборы», в ходе которой обсуждались особенности течения заболевания и лечения пациентов с тяжелым остеопорозом, рассматривались возможности организации помощи больным с остеопорозными переломами и лекарственной терапии, направленной на профилактику повторных переломов.

СТАРТОВАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПОВТОРНЫХ ПЕРЕЛОМОВ

Безусловно, для практикующих врачей, понимающих всю сложность ведения больных, перенесших перелом при минимальной травме, особое значение имеет именно профилактика, которая менее затратна. Согласно клиническим рекомендациям для профилактики повторных переломов целесообразно направить пациента к специалисту, который занимается лечением остеопороза [16]. Соответствующие предупредительные эффекты фармакотерапии способны значительно усилить мероприятия немедикаментозной профилактики повторных остеопоротических переломов: сбалансированное питание, адекватные физические нагрузки, предупреждение падений [13]. По мнению А.Ю. Кочиша, антиостеопоротическое медикаментозное лечение может назначить врач, работающий в службе профилактики повторных переломов (например, терапевт или травматолог). Кроме того, консультирующий пациента доктор должен дать ему рекомендации по неме-

дикаментозному лечению остеопороза [17]. Особенно важным является первый год после перелома. Базовая терапия остеопороза включает препараты кальция с активными метаболитами витамина D или нативный витамин D [9]. В связи с тем, что количество необходимого кальция и витамина D зависит от таких факторов, как питание пациента, инсоляция, индекс массы тела, наличие сопутствующих заболеваний, влияющих на гомеостаз кальция, для персонализации терапии целесообразно использовать отдельно препараты, являющиеся источником кальция (например, оссеин-гидроксиапатитный комплекс) и витамина D.

В первый год после перелома, согласно клиническим рекомендациям, в качестве препарата кальция рекомендуется использовать комплексный препарат — оссеин-гидроксиапатитный комплекс, являющийся альтернативой карбонату кальция. Рекомендации основываются на том, что быстрый подъем уровня кальция в течение первых часов после приема карбоната кальция может стать причиной его отложения в сосудах и почках. В отличие от карбоната кальция, при употреблении оссеин-гидроксиапатитного комплекса, в котором кальций находится в виде гидроксиапатита, всасывание идет без скачкообразного подъема уровня ионизированного кальция. Оссеин-гидроксиапатитный комплекс, кроме того, содержит оссеин, представленный неколлагеновыми пептидами и белком: TGF- β (трансформирующий ростовой фактор бета), IGF-I (инсулиноподобный фактор роста-I), IGF-II (инсулиноподобный фактор роста-II), остеокальцином и коллагеном I типа [16]. Оссеин-гидроксиапатитное соединение являет-

ОСТЕОГЕНОН 830 мг

ОССЕИН-ГИДРОКСИАПАТИТНОЕ СОЕДИНЕНИЕ



**СОХРАНИТ КОСТИ
КРЕПКИМИ**

ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ:

- Остеопороз различной локализации
- Лечение переломов костей
- Регуляция кальциево-фосфорного обмена


Pierre Fabre
Médicament

ся активным веществом широко известного оригинального препарата **Остеогенон**. По данным С.С. Родионовой, Остеогенон, в отличие от солей кальция, положительно влияет на МПКТ и эффективнее предотвращает развитие новых переломов [18].

Проведены сравнительные исследования оссеин-гидроксиапатитного комплекса и карбоната кальция при изучении влияния препаратов на сохранение МПКТ [19, 20] и на формирование костной мозоли [21]. Показана более высокая эффективность использования оссеин-гидроксиапатитного комплекса по сравнению с карбонатом кальция у женщин с сенильным остеопорозом [22], для нормализации срока сращения переломов трубчатых костей у пациентов с переломами на фоне остеопороза. Поэтому целесообразно назначать Остеогенон не только для лечения остеопоротических переломов, но и для профилактики повторных переломов. Наиболее предпочтительно применение оссеин-гидроксиапатитного комплекса в сочетании с альфакальцидолом (уровень убедительности рекомендации В) [16], что может успешно использоваться в качестве базисной терапии остеопороза, а также при лечении и профилактике низкотравматических переломов.

ПЕРСПЕКТИВЫ

С 1 января 2019 г. реализуется федеральный проект под кураторством заместителя председателя правительства Российской Федерации Т.А. Голиковой «Старшее поколение». Федеральный проект направлен на достижение цели национального проекта «Демография» по увеличению ожидаемой продолжительности здоровой жизни до 67 лет, мотивации обращаемости в медицинские организации по вопросам ведения здорового образа жизни, а также росту средней продолжительности жизни до 78 лет к 2024 г. Одним из актуальных вопросов реализации данного проекта также является совершенствование медицинской помощи гражданам старшего поколения на основе мониторинга состояния их здоровья, проводимого в рамках профилактических осмотров (не реже 1 раза в год), а также диспансерного наблюдения пациентов, у которых выявлены заболевания и патологические состояния. Также задачей проекта является внедрение в практику клинических рекомендаций по ведению 6 наиболее распространенных заболеваний, связанных с возрастом. Проект рассчитан на серьезное финансирование. К примеру, более 7 млрд рублей планируется выделить на диспансеризацию пожилого населения [23]. Особое внимание к проблемам старения и активного долголетия со стороны государства позволяет надеяться, что принятые меры окажутся своевременными, эффективными и не встретят административных барьеров в регионах.

Выводы

1. Проблема остеопороза в связи с высокой заболеваемостью среди лиц старше 50 лет давно вышла на государственный уровень, однако пока степень информированности населения в этом вопросе недостаточна.
2. К 2035 г. ожидается увеличение частоты низкотравматических переломов в связи с постарением населения.
3. Предвещающее постарение населения ставит новые задачи для всей системы здравоохранения, застав-

ляет менять устоявшиеся тенденции и переориентировать подходы к профилактике и лечению болезней пожилого возраста.

4. Увеличение средней продолжительности жизни в России должно стать решающим стимулом для развития профилактической медицины.
5. Осуществляемые в настоящее время шаги по развитию службы профилактики остеопороза и ассоциированных с ним переломов в масштабах Российской Федерации недостаточны для полноценного решения задач в сфере борьбы с остеопорозом.
6. Использование оссеин-гидроксиапатитного комплекса в сочетании с альфакальцидолом, согласно Федеральным клиническим рекомендациям, является предпочтительным с целью лечения срастающихся остеопоротических переломов и для профилактики повторных костных повреждений при минимальной травме.

Литература

1. Бюллетень Росстата «Предположительная численность населения Российской Федерации до 2035 года» [Электронный ресурс]. URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/ Дата обращения: 07.02.2019. [Bulletin of Rosstat «Estimated population of the Russian Federation until 2035» (Electronic resource). URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/ Access date: 07.02.2019 (in Russ.)].
2. Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии в 2010 году. Остеопороз и остеопатии. 2011;2:3–6. [Lesnyak O.M. Audit of the problem of osteoporosis in Eastern Europe and Central Asia in 2010. Osteoporosis and osteopathy. 2011; 2:3–6 (in Russ.)].
3. Касьянов В.В., Мерзаканов С.А., Самыгин С.И. Еще раз о некоторых аспектах демографических прогнозов для российского общества на период до 2050 года. Гуманитарные, социально-экономические и общественные науки. 2018;4:53–56. [Kasyanov V.V., Murzakhanov S.A., Samygin S.I. Again about some aspects of demographic forecasts for the Russian society for the period up to 2050. Humanitarian, socio-economic and social Sciences. 2018;4:53–56 (in Russ.)].
4. Программа конференции 1–2 ноября 2019 г. «Травма 2019: мультидисциплинарный подход». [Электронный ресурс] URL: <http://2019.trauma.pro/ru/page/program-and-speakers.html>. Дата обращения: 30.03.2019. [The program of the conference November 1–2, 2019 “2019 Trauma: a multidisciplinary approach”. (Electronic resource) URL: <http://2019.trauma.pro/ru/page/program-and-speakers.html>. Access date: 30.03.2019 (in Russ.)].
5. Евстигнеева Л.П. Немедикаментозные методы лечения остеопороза. Альманах клинической медицины. 2014;(32):73–79. [Evstigneeva L.P. non-Drug methods of treatment of osteoporosis. Almanac of clinical medicine. 2014;(32):73–79 (in Russ.)].
6. Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю. и др. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы). Травматология и ортопедия России. 2018;24(1):155–168. DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168. [Lesnyak O.M., Baranova I.A., Belov K.Y. et al. Osteoporosis in the Russian Federation: epidemiology, medico-social and economic aspects of the problem (literature review). Traumatology and orthopedics of Russia. 2018;24(1):155–168. DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168 (in Russ.)].
7. Lesnyak O., Ershova O., Belova K. et al. Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of a FRAX model. Arch Osteoporos. 2012;7(1-2):67–73. DOI:10.1007/s11657-012-0082-3.
8. Кривова А.В. Эпидемиология и социально-экономические аспекты остеопороза (обзорная статья). Экология человека. Архангельск, 2007;2:40–46. [Krivova A.V. Epidemiology and socio-economic aspects of osteoporosis (review article). Human Ecology. Arkhangelsk, 2007;2:40–46 (in Russ.)].
9. Родионова С.С. Об остеопорозе должны знать все. Opinion Leader. 2018;1(9):6–11. [Rodionova S.S. Everyone should know about osteoporosis. Opinion Leader. 2018;1(9):6–11 (in Russ.)].
10. Гладкова Е.Н., Ходырев В.Н., Лесняк О.М. Анализ состояния оказания медицинской помощи и исходов у больных с переломом проксимального отдела бедра (данные популяционного исследования). Остеопороз и остеопатии. 2011;14(3):7–10. [Gladkova E.N., Khodyrev V.N., Lesnyak O.M. Analysis of the state of medical care and outcomes in patients with a fracture of the proximal femur (population study data). Osteoporosis and osteopathy. 2011;14(3):7–10 (in Russ.)].
11. Буданова И.В. Остеопороз: эпидемиологические особенности, факторы риска, прогноз и новые подходы к профилактике: дис. ... канд. мед. наук. Рязань, 2008. [Budanova I.V. Osteoporosis: epidemiological features, risk factors, prognosis and new approaches to prevention: thesis. Ryazan, 2008 (in Russ.)].
12. Остеопороз. Клинические рекомендации. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. [Osteoporosis. Clinical guidelines. Ed. I.I. Dedov, G.A. Melnichenko. M.: GEOTAR-Media; 2016 (in Russ.)].

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

Роль однонуклеотидного полиморфизма гена CCR5 в развитии ревматоидного артрита

Д.м.н. А.А. Чернова, профессор С.Ю. Никулина, Ю.А. Толстокорова

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск

РЕЗЮМЕ

Ревматоидный артрит (РА) — это аутоиммунное ревматическое заболевание неясной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом, поражением внутренних органов, с волнообразным течением и чередованием периодов высокой и низкой активности. Социально-экономические последствия заболеваемости РА обусловлены тем, что поражаются лица трудоспособного возраста, качество жизни больных снижается весьма значительно. Данные зарубежных и отечественных авторов подтверждают высокую распространенность РА как в России, так и за рубежом. Актуальность проблемы РА заключается в том, что данное заболевание — достаточно частая причина инвалидизации больных. Этиология РА остается во многом неясной, данное заболевание относится к большой группе мультифакторных заболеваний, при которых клинический фенотип чрезвычайно полиморфен и является результатом взаимодействия полигенной составляющей и факторов внешней среды. В отличие от классических генетических болезней, при которых множество различных генов и их комбинаций предрасполагают к развитию заболевания, РА представляет собой генетически гетерогенное заболевание. Поэтому необходимо углубленное изучение причинных факторов, чтобы определить группы риска и иметь возможность предотвратить его возникновение и прогрессирование. В статье приводится обзор литературных данных об одном из наименее изученных генов предрасположенности к РА, таком как CCR5, а также о связи этого гена с другими заболеваниями.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, гены предрасположенности, полиморфизм генов, ген CCR5.

Для цитирования: Чернова А.А., Никулина С.Ю., Толстокорова Ю.А. Роль однонуклеотидного полиморфизма гена CCR5 в развитии ревматоидного артрита. РМЖ. 2019;4:15–17.

ABSTRACT

Single nucleotide polymorphism role of CCR5 gene in rheumatoid arthritis development

A.A. Chernova, S.Yu. Nikulina, Yu.A. Tolstokorova

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune rheumatic disease of unknown etiology, characterized by chronic erosive arthritis, damage to the internal organs, to which a wavy course with alternating high and low activity periods is typical. The socioeconomic consequences in the RA incidence are due to the fact that people of working age are affected, hence, the patients' life quality decreases significantly. The foreign and domestic data confirm the RA high prevalence both in Russia and abroad. RA problem significance resides in that disease remains a fairly frequent cause of patients disability. RA etiology remains largely unclear. This disease belongs to a large multifactor disease group, in which the clinical phenotype is extremely polymorphic and arises from the interaction between the polygenic component and environmental factors. Unlike classical genetic diseases, in which many different genes and their combinations predispose to the disease development, RA is a genetically heterogeneous disease. Therefore, an in-depth study of etiology factors is necessary in order to identify risk groups and be able to prevent its occurrence and progression. The article provides a literature data overview on one of the least studied susceptibility genes to RA, such as CCR5, as well as this gene association with other diseases.

Keywords: rheumatoid arthritis, susceptibility genes, gene polymorphism, CCR5 gene.

For citation: Chernova A.A., Nikulina S.Yu., Tolstokorova Yu.A. Single nucleotide polymorphism role of CCR5 gene in rheumatoid arthritis development. RMJ. 2019;4:15–17.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день заболевания суставов различной локализации являются одной из наиболее частых причин обращения к врачу. Данная категория заболеваний по праву может считаться социально значимой, т. к. поражает значительную часть населения и приводит к развитию стойкого болевого синдрома [1, 2]. Социально-экономические последствия заболеваемости РА обусловлены тем, что поражаются лица трудоспособного возраста, и качество жизни (КЖ) больных снижается весьма значительно [3, 4]. Значимость РА для национального здравоохранения заключается в его широкой распространенности (0,6% населения России), в т. ч. среди лиц трудоспособного возраста, ранней инвалидизации и смертности [5].

РА — это аутоиммунное ревматическое заболевание неясной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом, поражением внутренних органов, для

которого характерно волнообразное течение с чередованием периодов высокой и низкой активности [6, 7].

Этиология РА остается во многом неясной, однако он относится к большой группе мультифакторных заболеваний, при которых клинический фенотип чрезвычайно полиморфен и является результатом взаимодействия полигенной составляющей и факторов внешней среды. Почти 20 лет назад С.W. Weyand et al. предположили, что такой выраженный клинический полиморфизм может быть ассоциирован с генетической гетерогенностью [8].

В отличие от классических генетических болезней, при которых множество различных генов и их комбинаций предрасполагает к развитию заболевания, РА представляет собой генетически гетерогенное заболевание, в первую очередь обусловленное генетическим несовершенством иммунорегуляторных процессов [9].

Проблема диагностики заболевания чрезвычайно актуальна, поскольку современная терапия при ее своевременном назначении способна предотвратить тяжелые последствия заболевания. Необходимо углубленное изучение причинных факторов, чтобы определить группы риска и иметь возможность предотвратить возникновение и прогрессирование РА [10–12].

В результате многочисленных российских и зарубежных исследований выявлен целый ряд потенциальных генов-кандидатов восприимчивости к РА, но роль гена хемокинового рецептора 5 типа (CCR5) изучена недостаточно.

Поэтому в данном обзоре литературы нами рассмотрен наименее изученный ген хемокинового рецептора 5 типа (CCR5) в отношении предрасположенности к РА и его связь с другими заболеваниями.

ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНА CCR5

Ген CCR5 расположен на коротком плече 3 хромосомы, локус 21.31 (3p21.31) [13, 14]. Белок, кодируемый этим геном, является членом семейства бета-хемокиновых рецепторов, который, как предполагается, будет 7 трансмембранным белком, аналогичным рецепторам, сопряженным с G-белком [15]. Этот ген расположен в области кластера генов рецептора хемокинов. Для этого гена были найдены два варианта транскрипта, кодирующих один и тот же белок. В настоящее время известно более 130 полиморфизмов гена CCR5. Делеция 32 пары нуклеотидов кодирующей области гена CCR5 приводит к трансляции укороченного варианта белка, не адгезирующегося на поверхности клеток.

В норме рецептор гена CCR5 связывает хемокиновые лиганды воспалительного белка макрофагов — MIP-1 α , MIP-1 β (macrophage inflammatory protein), хемотаксических белков моноцитов (MCP) 2, 4, RANTES и посредством этого участвует в активации иммунокомпетентных клеток и их миграции в очаг воспаления [16, 17].

Интерес именно к этому гену неслучаен, поскольку кодируемый им рецептор CCR5 ассоциирован с Th-1-иммунным ответом при многих аутоиммунных заболеваниях, включая РА. Кроме того, хемокиновые рецепторы играют роль при проникновении микроорганизмов в клетку-мишень и участвуют в вирус-индуцированной продукции цитокинов Т-хелперов 1-го типа, которые являются потенциальными медиаторами иммунного воспаления.

Предполагается, что целенаправленное удаление клеток, экспрессирующих CCR5, с помощью биспецифических антител или хемокиновых токсинов может иметь положительное терапевтическое значение при различных хронических воспалительных заболеваниях, таких как РА, воспалительные заболевания почек, при ВИЧ-инфекции.

Хорошо изучен полиморфизм гена хемокинового рецептора CCR5 при ВИЧ-инфекции. Результаты исследований показали, что дефектные аллели этого гена были связаны с устойчивостью к ВИЧ-инфекции. В Испании проанализировали ассоциацию мутации CCR5 Δ 32, представляющей делецию части гена CCR5, с развитием ВИЧ-инфекции. Люди, гомозиготные по этой мутации, оказались невосприимчивы к ВИЧ-1. Происходит это за счет того, что делеция 32 пары нуклеотидов в позиции 794–825 открытой рамки считывания приводит к выпадению десяти аминокислот-

ных остатков в области связывания поверхностных белков ВИЧ-1 с белком CCR5 и сдвигу рамки считывания. В результате транслируется функционально неактивный рецептор, который ВИЧ-1 не может использовать в качестве корцептора для проникновения в клетку, и тем самым определяется устойчивость к инфекции.

Литературные сведения об ассоциации однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) гена CCR5 с риском заболевания РА в настоящее время немногочисленны. В основном это были одноцентровые исследования европейских популяций, которые оценивали влияние генотипа гена CCR5 на генетическую предрасположенность к РА. Однако в Бразилии проводилось мультицентровое исследование, заключающееся в выявлении зависимости мутации CCR5 Δ 32 и генетической предрасположенности к РА смешанного населения. В данном исследовании провели многоцентровый анализ, охватывающий четыре смешанных популяции из разных регионов Бразилии, — в общей сложности 740 пациентов с РА, 676 пациентов — группа контроля. По результатам было выявлено, что пациенты, гомозиготные по мутации CCR5 Δ 32, также оказались невосприимчивы к развитию РА [18].

В 2011–2012 гг. в крупном исследовании в г. Сеуле корейский ученый S. Nan установил, что полиморфизм гена CCR5 является генетическим фактором риска развития деструктивного поражения суставов при РА. Ген CCR5 выявляется в различных иммунных клетках и влияет на патогенез РА. При его исследовании определялась связь 4 полиморфизмов гена CCR5: 1118 и 303A, 927-C и 4833G и их гаплотипов с восприимчивостью к РА. Были обследованы 157 пациентов с РА и 383 здоровых индивидуума. Между здоровыми людьми и больными РА не было отмечено статистически значимых отличий в генотипах, аллелях и гаплотипах по выбранным полиморфизмам. Полиморфизмы 1118 и 303A гена CCR5 показали ассоциативную связь с рентгенологическими стадиями РА. Также полиморфизмы 1118 и 303A гена CCR5 показали существенную связь с сужением суставной щели пораженных суставов при РА [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исходя из всего вышеизложенного, можно сказать, что ген CCR5 играет заметную роль в функционировании различных систем организма. Имеющиеся литературные данные подтверждают его роль в генетической предрасположенности к развитию системной красной волчанки, что, в свою очередь, позволяет предположить кандидатную роль указанного гена в развитии РА. Особый интерес вызывает защитный эффект, связанный с наличием дефектного аллеля CCR5 Δ 32, против восприимчивости к ВИЧ, а также его влияние на развитие РА по результатам бразильского многоцентрового исследования.

Несмотря на уже имеющиеся исследования данного гена при ревматических заболеваниях, в частности в патогенезе РА, его роль изучена недостаточно. В связи с этим дальнейшие исследования, направленные на изучение влияния гена CCR5 на развитие РА, являются актуальными.

Исследование проведено при финансировании ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России за счет внутривузовского гранта.

Литература

- Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Остеоартроз: детерминанты боли, подходы к лечению. РМЖ. 2016;24(22):1476–1480. [Shostak N.A., Pravdyuk N.G. Osteoarthritis: pain determinants, treatment approaches. RMJ. 2016;24(22):1476–1480 (in Russ.).]
- Sandell L.J. Etiology of osteoarthritis: genetics and synovial joint development. Nat Rev Rheumatol. 2012;8(2):77–89.
- Вакуленко О.Ю., Горячев Д.В., Кричевская О.А. и др. Оценка снижения производительности труда у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):671–679. [Vakulenko O.Yu., Goryachev D.V., Krichevskaya O.A. et al. Evaluation of a decrease in work productivity in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2013;51(6):671–679 (in Russ.).]
- Эрдес Ш.Ф., Горячев Д.В. Клинико-экономический анализ лекарственной терапии ревматоидного артрита: важность проблемы, нерешенные задачи. Научно-практическая ревматология. 2010;(1):75–80. [Erdes S.F., Goryachev D.V. Clinical and economic analysis of drug therapy for rheumatoid arthritis: the importance of the problem, unsolved problems. Rheumatology Science and Practice 2010;(1):75–80 (in Russ.).]
- Чичасова Н.В. Лечение хронических заболеваний суставов. Современная ревматология. 2012;6(2):89–98. [Chichasova N.V. Treatment of chronic joint diseases. Modern Rheumatology Journal. 2012;6(2):89–98 (in Russ.).]
- Бубликов Д.С., Андриенко А.В., Лычев В.Г. Изменения клинико-лабораторных параметров при включении в комплексную терапию ревматоидного артрита пентоксифиллина (Электронный ресурс). Современные проблемы науки и образования. 2015;(5). URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=22172> (дата обращения: 29.05.2019). [Bublikov D.S., Andrienko A.V., Lychev V.G. Changes in clinical and laboratory parameters after addition in therapy rheumatoid arthritis pentoxifyllini (Electronic resource). Modern problems of science and education. 2015;(5). URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=22172> (date of access: 29.05.2019) (in Russ.).]
- Бубликов Д.С., Андриенко А.В. Первый опыт четырехнедельного наблюдения по влиянию коррекции микроциркуляторных расстройств у больных ревматоидным артритом на клинические проявления заболевания. Дальневосточный медицинский журнал. 2015;(2):13–16. [Bublikov D.S., Andrienko A.V. First experience of four week observation of the impact and correction of microcirculatory disorders in patients with rheumatoid arthritis with clinical manifestations of the disease. Far East Medical Journal. 2015;(2):13–16 (in Russ.).]
- Гусева И.А., Демидова Н.В., Сорока Н.Е. и др. Исследование полиморфизмов генов-кандидатов иммунного ответа как маркеров риска развития ревматоидного артрита и продукции аутоантител. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):21–30. [Guseva I.A., Demidova N.V., Soroka N.E. et al. Investigation

- of candidate gene polymorphisms in an immune response as markers for the risk of developing rheumatoid arthritis and producing autoantibodies. Rheumatology Science and Practice. 2016;54(1):21–30 (in Russ.).]
- Чернова А.А., Фок Ю.В. Гены PTPN22 C1858T, CTLA-4 A49G, MMP9–1562C/T и ревматоидный артрит (Электронный ресурс). Эпоха науки. 2015;(1). URL: <https://vivliophica.com/articles/medicine/318101> (дата обращения: 29.05.2019). [Chernova A.A., Phok Y.V. Genes PTPN22 C1858T, CTLA-4 A49G, MMP9–1562C/T and rheumatoid arthritis (Electronic resource). The age of science. 2015;(1). URL: <https://vivliophica.com/articles/medicine/318101> (date of access: 29.05.2019) (in Russ.).]
- Бубликов Д.С., Лычев В.Г., Андриенко А.В. и др. Оценка нарушений микроциркуляторного статуса у больных ревматоидным артритом и перспективы мониторинга эффективности сосудистой терапии методом лазерной доплерографической флоуметрии. Тромбоз, гемостаз и реология. 2014;3(59):11–14. [Bublikov D.S., Lychev V.G., Andrienko A.V. et al. Assessment of microcirculatory disturbances in patients with rheumatoid arthritis and prospects monitoring of vascular therapy effectiveness by laser doppler floumetry. Tromboz, gemostaz i Reologia. 2014;3(59):11–14 (in Russ.).]
- Парамонова О.В., Коренская Е.Г., Шилова Л.Н. и др. Современные взгляды на терапию ревматоидного артрита. Клиническая фармакология и терапия. 2016;25(2):54–58. [Paramonova O.V., Korenskaya E.G., Shilova L.N. et al. Current concepts of treatment for rheumatoid arthritis. Clinical pharmacology and therapy. 2016;25(2):54–58 (in Russ.).]
- Арлеевская М.И., Таха Е.А., Габдулхакова А.Г. и др. Провоспалительные цитокины при ревматоидном артрите: взаимосвязь с инфекциями. Практическая медицина. 2014;3(79):71–75. [Arleyevskaya M.I., Takha E.A., Gabdulkhakova A.G. et al. Proinflammatory cytokines in rheumatoid arthritis —connection with the infections. Practical Medicine. 2014;3(79):71–75 (in Russ.).]
- Пачкунова М.В., Данилова Т.Г., Феофанова Е.В. Изучение некоторых цитокинов крови у больных ревматоидным артритом: клинико-иммунологические взаимосвязи. Медицинская иммунология. 2014;16(3):273–280. [Pachkunova M.V., Danilova T.G., Feofanova E.V. Studies of several blood cytokines in patients with rheumatoid arthritis: clinical and immunological interrelations. Medical Immunology. 2014;16(3):273–280 (in Russ.).]
- Авдеева А.С., Новиков А.А., Александрова Е.Н. и др. Связь уровней цитокинов с активностью заболевания, уровнем аутоантител и деструктивными изменениями суставов при раннем ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):385–390. [Avdeeva A.A., Novikov A.A., Alexandrova E.N. et al. An association of cytokine levels with disease activity, autoantibody levels, and joint destructive changes in early rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(4):385–390 (in Russ.).]

18/09/19**XVI НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ****СОВРЕМЕННЫЕ
ВОПРОСЫ ПЕДИАТРИИ**

Научные руководители:

Заплатников Андрей Леонидович

Доктор медицинских наук, профессор, врач-педиатр высшей категории, проректор по учебной работе ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России

Захарова Ирина Николаевна

Доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Османов Исмаил Магомедович

Доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, главный педиатр г. Москвы, главный нефролог г. Москвы, главный врач ГБУЗ ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ

Валента Рудольф

Профессор, заведующий отделением иммунопатологии, Венский медицинский университет

09.00 – 18.00**Москва, Новый Арбат, 36
здание Правительства Москвы
Малый конференц-зал****МЕДЗНАНИЯ⁺**127051, Россия, Москва, +7 495 699 14 65 www.medq.ru
Большой Каретный пер., 7 +7 495 699 81 84 info@medq.ru

Лабораторные анализы у пациентов с эпилепсией. Клиническая лекция

Д.м.н. А.С. Котов, к.псх.н. К.В. Фирсов, В.М. Фролова

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

РЕЗЮМЕ

Надежные скрининговые методы обследования здоровых людей на предмет выявления потенциальных больных эпилепсией в настоящее время в мировой практике не разработаны. Особенностью диагностики эпилепсии является превалирование данных анамнеза и клинического обследования над результатами лабораторных исследований. Лабораторные исследования у пациентов с эпилепсией способствуют выявлению скрытого патологического процесса, характеризуют состояние пациента, влияют на постановку диагноза и характер лечения, имеют прогностическое значение. К лабораторным исследованиям у пациентов с установленным диагнозом эпилепсии прибегают для измерения концентрации антиэпилептических препаратов (АЭП) в плазме крови и мониторинга возможных побочных эффектов терапии. Тем не менее, будучи вспомогательным методом диагностики эпилепсии, лабораторные анализы являются неотъемлемой частью комплексной оценки состояния больного. Проведение данных исследований без определенных целей является нерациональным. Больные, не предъявляющие активных соматических жалоб, в отличие от пациентов из группы высокого риска, не нуждаются в более углубленных лабораторных обследованиях. Являясь вспомогательным методом диагностики эпилепсии, лабораторные анализы необходимы при комплексной оценке состояния больного.

Ключевые слова: эпилепсия, диагноз, анализы, лаборатория, антиэпилептические препараты.

Для цитирования: Котов А.С., Фирсов К.В., Фролова В.М. Лабораторные анализы у пациентов с эпилепсией. Клиническая лекция. РМЖ. 2019;4:18–20.

ABSTRACT

Laboratory tests in patients with epilepsy: clinical lecture

A.S. Kotov, K.V. Firsov, V.M. Frolova

Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirskiy, Moscow

Nowadays, there is a need for reliable screening methods for examining healthy people to identify potential patients with epilepsy, as these methods are not developed in the world practice. An epilepsy diagnosis feature is a prevalence of the history and clinical examination over laboratory study results. Laboratory studies in patients with epilepsy contribute to the hidden pathological process manifestation, characterize the patient's condition, affect the diagnosis and treatment pattern, and have predictive value. In addition, these studies with determined epilepsy diagnosis are used to measure anti-epileptic drug's (AEP) concentration in the blood plasma and to monitor possible therapy side effects. Conducting research without specific goals is impractical. Patients who do not present active somatic problems, unlike high-risk patients, do not need more in-depth laboratory studies. Nevertheless, being an auxiliary method for epilepsy diagnosis, laboratory tests are an integral part of a patient's condition comprehensive assessment.

Keywords: epilepsy, diagnosis, tests, laboratory, anti-epileptic drugs.

For citation: Kotov A.S., Firsov K.V., Frolova V.M. Laboratory tests in patients with epilepsy: clinical lecture. RMJ. 2019;4:18–20.

ВВЕДЕНИЕ

Теоретически целями проведения лабораторных исследований у пациентов с эпилепсией являются скрининг скрытой патологии; диагностика заболевания и состояния пациента; контроль за динамикой патологического процесса; мониторинг эффективности лечения; прогноз течения заболевания.

Однако надежные скрининговые методы обследования здоровых людей на предмет выявления потенциальных больных эпилепсией в настоящее время в мировой практике не разработаны. Также особенностью диагностики эпилепсии является превалирование данных анамнеза и клинического обследования над результатами лабораторных исследований.

Практически к лабораторным исследованиям у пациентов с установленным диагнозом эпилепсии прибегают для измерения концентрации антиэпилептических препаратов

(АЭП) в плазме крови и мониторинга возможных побочных эффектов терапии. Тем не менее, будучи вспомогательным методом диагностики эпилепсии, лабораторные анализы являются неотъемлемой частью комплексной оценки состояния больного.

ЛАБОРАТОРНЫЕ АНАЛИЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С ЭПИЛЕПСИЕЙ

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ОЦЕНКИ АНАЛИЗОВ

Практикующему врачу прежде всего необходимо определиться с частотой выполнения лабораторных исследований, которая зависит от активности патологического процесса (хроническое или острое состояние); характера проводимой терапии (интенсивная терапия или постоянный прием препаратов); режима исследования («cito», дежурный или плановый режим).

Надежность результатов исследований определяет степень доверия врача к работе лаборатории. Перед оценкой анализов необходимо выяснить, насколько были соблюдены стандартные условия предлабораторного этапа. Сюда входят: подготовка пациента к исследованиям; забор биологического материала; соблюдение правил транспортировки и хранения биологического материала. Например, результаты биохимических тестов зависят от времени суток, что связано с секрецией гормонов и приемом пищи. Прием утром, перед забором крови, АЭП может привести к получению некорректных результатов анализа. Принимаемые лекарства могут воздействовать на аналитический процесс. Например, аскорбиновая кислота влияет на определение глюкозы редукционными методами. Физическая нагрузка приводит к росту концентрации H^+ , NH_4^+ и лактата в крови. Длительное наложение жгута вызывает локальную гипоксию и увеличение венозного давления, что приводит к выходу жидкой части плазмы и гемоконцентрации. Происходит повышение уровня общего кальция, общего белка, T_4 . Кровь для исследования не должна забираться из вены, в которую проводятся инфузии растворов, т. к. происходит изменение концентрации электролитов и глюкозы в зависимости от состава инфузируемой жидкости, наступает гемодилюция. Хранение цельной крови при комнатной температуре приводит к утилизации глюкозы клетками. Хранение крови в течение 8–12 ч до отправки в лабораторию может приводить к гемолизу, повышению активности эритроцитарных ферментов.

Необходимый уровень точности должен соответствовать клиническим целям, следовательно, невозможно и экономически неоправданно стремиться к максимальной точности результатов лабораторных исследований. Для каждого вещества устанавливается необходимая точность его определения. В связи с этим выделяются вещества, имеющие наилучшую гомеостатическую регуляцию, т. е. с наименьшей биологической вариацией. К ним относятся Na^+ , Cl^- , общий белок, K^+ , рН. Определение таких веществ требует наибольшей точности. Более высокая степень биологической вариации присуща веществам, участвующим в процессах анаболизма (глюкоза, холестерин). Максимальную биологическую вариацию имеют вещества, являющиеся конечными продуктами катаболизма (креатинин, мочевины, мочевая кислота), а также вещества, выделяющиеся из тканей (лактатдегидрогеназа, аминотрансфераза). К точности определения веществ этой группы предъявляются менее высокие требования.

Таким образом, перед оценкой результатов исследований врачу необходимо получить от лаборатории информацию о способах подготовки пациента; взятии и хранении биоматериала; референтных значениях и допустимой погрешности для проводимых анализов.

Приступая к интерпретации результатов лабораторных исследований, необходимо сохранять к ним критическое отношение и исходить из того, что они свидетельствуют о вероятности того, что исследуемый процесс является нормальным или патологическим; в диапазоне нормальных значений в течение суток происходят колебания; диапазон нормальных величин зависит от используемых методик и аппаратуры; результаты лабораторных исследований имеют аналитическую ошибку.

Скрининг в эпилептологии

Скрининг в эпилептологии применяется для выявления врожденных и приобретенных метаболических нарушений. Анализируются вещества, участвующие в промежу-

точном метаболизме: полинасыщенные жирные кислоты, кетоновые тела, углеводы, мукополисахариды, аминокислоты, органические кислоты, пурины, пиримидины, ферменты лейкоцитов.

Рутинные лабораторные тесты направлены в основном на выявление инфекции, аллергии, патологии печени, почек, нарушений гемопоэза. Биохимический анализ крови позволяет выяснить, связаны ли судорожные приступы с гипогликемией, гипо- или гипернатриемией, гипо- или гиперкальциемией. Специальные тесты позволяют определить тиреотоксикоз, порфирию, интоксикацию свинцом или мышьяком. В некоторых случаях (менингит, энцефалит, ВИЧ, сифилис, вирусная патология) может проводиться анализ ликвора [1]. Определение относительной плотности мочи проводится для выявления почечной патологии.

Лабораторные анализы могут дать указание на потенциальное развитие жизнеугрожающих побочных эффектов, а также позволяют дополнительно обезопасить врача от судебного преследования, обусловленного развитием серьезных нежелательных реакций.

Лабораторный скрининг целесообразно проводить перед началом приема АЭП для выявления нераспознанных соматических заболеваний, нарушений метаболизма, отклонений в анализах, которые могут быть в дальнейшем ошибочно связаны с началом приема препарата.

Анализ необходимо выполнять перед каждым приемом у эпилептолога. В первый год приема АЭП они проводятся 3–4 раза в год, в последующем — 2 раза в год. При появлении клинических симптомов патологии печени, почек, нарушений гемопоэза, эксфолиативного дерматита анализы проводятся немедленно. Основной акцент в мониторинге лабораторных исследований делается на уровень печеночных ферментов и картину периферической крови. Необходимо прежде всего обращать внимание на наличие лейкопении у пациентов, принимающих карбамазепин, и тромбопении у получающих вальпроаты. Однако необходимо учитывать, что незначительное повышение уровня печеночных ферментов и умеренная лейкопения часто регистрируются у лиц, получающих АЭП. Таким образом, постоянный мониторинг анализов, помимо материальных затрат, может обернуться еще и гипердиагностикой побочных эффектов, что ведет к назначению все новых обследований или необоснованной отмене лечения.

Исследование плазменной концентрации антиэпилептических веществ

При лечении эпилепсии важен не только подбор дозы, но и контроль за достижением необходимой плазменной концентрации (ПК) активного вещества. Определение концентрации АЭП необходимо для оптимизации лечения; профилактики приступов; предупреждения и выявления токсического действия; обнаружения низкого уровня препарата в крови. Принимаемая доза может оказаться недостаточной в силу различных причин (ускоренный метаболизм препарата в печени, усиленное выведение с мочой и т. д.). Однако препарат может эффективно работать при ПК ниже или выше нормативных значений. Следовательно, уровень ПК необходимо соотносить с клиническими данными, результатами лечения, побочными эффектами. Только клиническая картина может определить, можно ли выходить за границы стандартного диапазона в сторону повышения или понижения ПК. Нет смысла выполнять дорогостоящие анализы по определению ПК, если лечение

проходит эффективно и отсутствуют побочные эффекты. Прибегать к данному исследованию необходимо не ради самой процедуры, а при необходимости принятия решения изменить тактику лечения. Например, принимаемый АЭП в стандартной терапевтической дозе неэффективен; при срыве ремиссии, особенно в случае развития у пациента нехарактерного для него ранее тяжелого приступа [2]; в случае назначения или отмены препаратов, способных повлиять на метаболизм АЭП; появлении симптомов медикаментозной интоксикации; замене АЭП. Определенные изменения в состоянии организма пациента, влияющие на уровень ПК, также могут вызвать необходимость проведения анализов. Это период детства [3]; пубертатный период, сопровождающийся гормональной перестройкой, ускоренным метаболизмом; пожилой возраст, при котором, наоборот, снижается метаболизм, появляются коморбидные заболевания [4]; беременность (ускорение метаболизма, гормональная перестройка, увеличение массы тела) [5]; соматические заболевания (гипоальбуминемия, почечная и печеночная недостаточность, нейроэндокринные расстройства); употребление алкоголя и наркотиков [6].

Для контроля комплаентности (с учетом того, что пациент сам платит за данное исследование) этот анализ неэффективен [7]. Используемая в некоторых странах практика лабораторного контроля концентрации назначенного врачом препарата и негативного санкционирования «некомплаентного» пациента в России не имеет юридического обоснования.

ПК определяется после того, как пациент закончит титрацию и концентрация препарата станет стабильной. Если измерять рано утром (до приема утренней дозы) концентрацию препаратов с коротким периодом полужизни, таких, например, как карбамазепин, вальпроаты или левитирацетам, то их концентрация может быть ниже референсных значений, что создает ошибочное впечатление о некомплаентности. Согласно общепринятой мировой практике забор крови необходимо выполнять утром натощак, вначале до приема препарата, затем через 2 ч после его приема.

АЭП нового поколения в виде пролонгированных форм обладают линейной фармакокинетикой, позволяющей удлинить абсорбцию, уменьшить колебания ПК. Практически нет необходимости в проведении мониторинга ПК при коррекции лечения.

Мониторинг других показателей при эпилепсии

В настоящее время титрование противосеизмических препаратов при эпилепсии остается в основном эмпирическим. Зачастую пациенты в ремиссии имеют более низкие уровни АЭП, чем те, у кого продолжают припадки. Это говорит о существовании так называемого потолочного уровня, выше которого ремиссия маловероятна и дальнейшее титрование не имеет смысла, требуется изменение схемы лечения [8].

Мониторинг противосеизмических препаратов у детей с эпилепсией требует многократного посещения клиники для забора крови. В настоящее время внедряется забор высушенного пятна крови с последующим анализом методом жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии [9].

В настоящее время никакие постиктальные лабораторные показатели не могут окончательно доказать или ис-

ключить диагноз эпилепсии. Постиктальный анализ крови необходим для выявления причины припадков из-за эндокринной, метаболической, токсической или инфекционной этиологии. Лабораторные анализы используются для выявления пациентов, которые подвержены риску развития таких осложнений, как рабдомиолиз, острая почечная недостаточность, кардиомиопатии. Анализ на пролактин обладает высокой специфичностью, умеренной чувствительностью, позволяет дифференцировать эпилептические припадки и психогенные неэпилептические припадки у взрослых и подростков. Полезность теста ограничивается необходимостью получения крови через 10–20 мин после эпизода [10]. Повышение уровня креатинкиназы характерно после тонико-клонических приступов, имеет высокую специфичность и умеренную чувствительность. Метаболическими маркерами являются аммиак и лактат [11].

В настоящее время начинает использоваться анализ гематологических показателей у пациентов, получавших кетогенную диету. У больных резистентной эпилепсией кетогенная диета повышает уровень гемоглобина, гематокрита и сывороточного витамина B₁₂ [12].

С учетом высокой частоты сексуальной дисфункции и неудовлетворенности половой жизнью у мужчин с рефрактерной фокальной эпилепсией актуальным является контроль гормонального фона, который, как правило, не связан с приемом АЭП [13].

Проведение лабораторных обследований пациентов с эпилепсией требует существенных материальных затрат. Многие виды анализов выполняются только в коммерческих лабораториях за счет денежных средств пациентов. Однако расходы на лечение пациентов с тяжелыми побочными эффектами АЭП могут значительно превысить затраты на проведение лабораторного скрининга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лабораторные исследования у пациентов с эпилепсией способствуют выявлению скрытого патологического процесса, характеризуют состояние пациента, влияют на постановку диагноза и характер лечения, имеют прогностическое значение. Проведение данных исследований без определенных целей является неэффективным.

Больные, не предъявляющие активных соматических жалоб, в отличие от пациентов из группы высокого риска, не нуждаются в более углубленных лабораторных обследованиях.

Тем не менее врачу при наличии показаний необходимо тщательно провести лабораторные исследования для того, чтобы изменить тактику лечения и предотвратить драматические осложнения медикаментозной терапии.

Литература

1. Tong M.L., Liu L.L., Zeng Y.L. et al. Laboratory findings in neurosyphilis patients with epileptic seizures alone as the initial presenting symptom. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;75(4):377–380. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.01.013.
2. Котов А.С. Противосеизмические препараты и аггравация приступов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;114(11–12):32–36. [Kotov A.S. Antiepileptic drugs and aggravation of seizures. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2014;114(11–12):32–36 (in Russ.).]
3. Major P., Thiele E.A. Seizures in children: laboratory diagnosis and management. *Pediatr Rev.* 2007;28(11):405–414. Erratum in: *Pediatr Rev.* 2009;30(6):239.
4. Рудакова И.Г., Котов С.В., Котов А.С. Возрастные аспекты эпилепсии у взрослых. *Нервные болезни.* 2007;4:2–9. [Rudakova I.G., Kotov S.V., Kotov A.S. Age-related aspects of epilepsy in adults. *Nervous diseases.* 2007;4:2–9 (in Russ.).]

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

INVITRO

Размер имеет значение

Девять современных лабораторных комплексов мирового уровня и сеть из более чем 1200 медицинских офисов делают ИНВИТРО гигантской фабрикой по производству медицинских анализов.



*На правах рекламы

Размеры бизнеса обеспечивают возможность использования роботизированного оборудования и импортных реагентов, а также работу современной системы контроля качества на всех этапах технологического процесса. Рекомендуем вашим пациентам выполнение лабораторных анализов в медицинской компании ИНВИТРО,

вы можете не сомневаться в достоверности результатов.

Высокие стандарты качества работы медицинских офисов ООО «ИНВИТРО» подтверждены Премией Правительства РФ в 2017 году и международным сертификатом «Шесть сигм» компании Westgard QS в 2018 году.

ООО «ИНВИТРО». Подробная информация о видах услуг, сроках, порядке их оказания и ценах, об адресах мест нахождения медицинских офисов приведена на сайте www.invitro.ru, а также предоставляется по телефону 8 (800) 200-363-0.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПОЛУЧЕНИЕ КОНСУЛЬТАЦИИ СПЕЦИАЛИСТА.

Регтайм для ацетилсалициловой кислоты в сосудистой неврологии

Профессор Е.А. Широков

Московский филиал ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Москва

РЕЗЮМЕ

Цереброваскулярные болезни занимают важное место среди причин смерти, сокращения продолжительности жизни и стойкой утраты трудоспособности. Повышение эффективности мер по предупреждению инсульта — одна из наиболее значимых проблем современной медицины. Ацетилсалициловая кислота (АСК) является «золотым стандартом» антитромбоцитарной терапии в сосудистой неврологии. В статье показана ведущая роль АСК в предупреждении первого сосудистого события у больных с высоким кардиоваскулярным риском. Обсуждаются методы персонализации лечения, основанные на анализе результатов скринингового ультразвукового исследования сосудов мозга и лабораторных тестов. На основе анализа современных клинических рекомендаций и последних публикаций по проблеме острого периода ишемического инсульта сделаны выводы о необходимости применения АСК в ранние сроки, после появления первых симптомов заболевания. Подтверждены эффективность и безопасность АСК в ранней вторичной профилактике инсульта и других тромботических осложнений.

Статья содержит новые данные о двойной антитромбоцитарной терапии после перенесенного инсульта. Опубликованные в последние годы данные о низкой эффективности АСК в первичной профилактике инсульта не отменяют необходимости антитромбоцитарной терапии у больных высокого риска. Стратификация сердечно-сосудистого риска — необходимое условие безопасного и оправданного применения антитромбоцитарных препаратов с целью предупреждения первого сосудистого события.

Ключевые слова: ишемический инсульт, предупреждение инсульта, антиагреганты, антитромбоцитарная терапия, сердечно-сосудистый риск, ацетилсалициловая кислота, Сановаск.

Для цитирования: Широков Е.А. Регтайм для ацетилсалициловой кислоты в сосудистой неврологии. РМЖ. 2019;4:22–27.

ABSTRACT

Ragtime for acetylsalicylic acid in vascular neurology

E.A. Shirokov

Moscow branch of S.M. Kirov Military Medical Academy

Cerebrovascular diseases are one of the most common causes of death, falling life expectancy and persistent disability. Thus, the most significant problems of modern medicine is improving the effectiveness of the preventive measures for stroke. Acetylsalicylic acid (ASA) is the antiplatelet therapy gold standard in vascular neurology. The article shows the ASA leading role in the first vascular event prevention in patients with high cardiovascular risk. The personification treatment methods, based on the analysis of the cranial ultrasound screening results and laboratory tests are discussed. Conclusions about the need for the ASA use at the early stages of disease during the manifestation of the first symptoms were drawn on the basis of the current clinical guidelines analysis and the latest publications on the acute ischemic stroke problem. The ASA efficacy and safety in the early secondary prevention of stroke and other thrombotic complications were confirmed.

The article also contains new data on dual antiplatelet therapy after a stroke. The data, published in recent years, on the ASA low efficacy in primary stroke prevention does not eliminate the need for antiplatelet therapy in high-risk patients. Cardiovascular risk stratification is a necessary condition for the safe and justified use of antiplatelet drugs to prevent the first vascular event.

Keywords: ischemic stroke, stroke prevention, antiplatelet agents, antiplatelet therapy, cardiovascular risk, acetylsalicylic acid, Sanovasc.

For citation: Shirokov E.A. Ragtime for acetylsalicylic acid in vascular neurology. RMJ. 2019;4:22–27.

ВВЕДЕНИЕ

Цереброваскулярные болезни (ЦВБ) занимают важное место среди причин смерти, сокращения продолжительности жизни и стойкой утраты трудоспособности. В 2016 г. в РФ число больных с впервые установленным диагнозом ЦВБ приблизилось к 9,5%, что на 29% больше, чем в 2010 г. [1]. Рост цереброваскулярной патологии в общей структуре заболеваемости связан с увеличением средней продолжительности жизни и количества больных, перенесших инсульт [2]. Предупреждение сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с артериальным тромбозом, является одной из наиболее значимых проблем современной медицины. Использование с этой

целью тромбоцитарных антиагрегантов (ТА) — обоснованное и наиболее перспективное направление антитромботической стратегии в сосудистой неврологии [3–6]. Для профилактики и лечения ЦВБ действующие рекомендации допускают применение препаратов ацетилсалициловой кислоты (АСК), дипиридамола, клопидогрела (К) и цилостазола [3, 7–10]. «Золотым стандартом» антитромбоцитарной терапии (АТТ) была и остается АСК, опыт клинического применения которой превышает 100 лет.

«Кардиологические» (антитромбоцитарные) дозы АСК (75–150 мг/сут) достаточны для подавления синтеза тромбосана А2 (индуктора агрегации тромбоцитов) и в минимальной степени ингибируют образование про-

стагландин Е2 — цитопротектора слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Оптимальная доза АСК обеспечивает баланс эффективности и безопасности, что важно при длительном применении лекарства с профилактическими целями. Биодоступность выше для желудочнорастворимых форм препаратов АСК, ниже — для кишечнорастворимых. АСК, не покрытая растворимой оболочкой, быстро всасывается в желудке и тонком кишечнике, достигая пиковой концентрации в плазме крови уже через 30–40 мин. Кишечнорастворимые формы (энтерики) всасываются медленнее, максимальная концентрация АСК в плазме крови наступает через 3–4 ч и может быть существенно замедлена у больных с нарушениями функции кишечника (хронические воспалительные процессы, сахарный диабет и др.) [11]. Эти важные в практическом отношении обстоятельства определяют выбор лекарственного препарата в зависимости от поставленных целей: во всех неотложных ситуациях предпочтительнее желудочнорастворимые формы, в профилактических целях — любые препараты АСК в дозе и лекарственной форме, которые обеспечивают оптимальную концентрацию действующего вещества в крови.

В последние годы принципы предупреждения и лечения тромботических осложнений в сосудистой неврологии меняются в соответствии с двумя разнонаправленными тенденциями: агрессивным лечением больных с высоким сердечно-сосудистым риском и крайне осторожным вмешательством в процессы свертывания крови при бессимптомном течении заболеваний ввиду опасности внутричерепных кровоизлияний (ВЧК) у больных с хронической ЦВБ. Пересматриваются подходы к ведению больных с транзиторными ишемическими атаками (ТИА) и методы лечения в остром периоде ишемического инсульта (ИИ). В целом антитромботическая стратегия все дальше уходит от популяционного подхода «АСК всем для профилактики» в сторону персонализации решений в широком диапазоне от «лучше совсем не лечить» до агрессивной комбинированной терапии с применением ТА, действующих на разные рецепторы тромбоцитов и антикоагулянтов. Принципиально разные подходы к ведению больных особенно демонстративны в рамках первичной, вторичной профилактики и в остром периоде инсульта.

АСК в первичной профилактике инсульта

Принятое в российских руководствах понятие первичной и вторичной профилактики инсульта соответствует Primary Prevention и Secondary Prevention в зарубежных рекомендациях [3–6]. Однако анализ этих дефиниций в кон-

тексте современных публикаций показывает, что Primary Prevention по смыслу ближе к предупреждению первого сосудистого события (СС, vascular events), а Secondary Prevention — к предупреждению повторных СС [12, 13]. Обобщение СС (инсульт, ТИА, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, тромбозы и тромбоэмболии любой другой локализации, реваскуляризация миокарда, головного мозга и др.) отражает обоснованное стремление врачей видеть все проблемы сердечно-сосудистой патологии в комплексе и использовать все современные лечебные стратегии для их решения.

На первый взгляд эти лингвистические тонкости не имеют отношения к клинической практике. Однако некоторые уточнения могут оказать существенное влияние на решения, которые принимает врач. Primary Prevention — это не совсем профилактика (как комплекс мер социального, экономического и медицинского характера, направленных на предупреждение заболевания), а рекомендации по изменению образа жизни и методы лечения, которые позволяют предупредить первое СС у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Secondary Prevention — совсем не профилактика, а индивидуальная программа лечения больных с высокой вероятностью повторных сердечно-сосудистых осложнений.

Используя сложившиеся понятия и представления, необходимо уточнить место АСК в первичной профилактике инсульта. Именно здесь маятник показаний качнулся от практики широкого безрецептурного назначения АСК «по возрасту» до существенных и не всегда оправданных ограничений АТТ даже тогда, когда такое лечение необходимо. АСК в первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений применяется более 30 лет, и первые крупные рандомизированные клинические исследования (РКИ) демонстрировали хороший превентивный потенциал в виде снижения относительного риска (ОР) СС до 27% (табл. 1).

Однако через 20 лет сходные по дизайну РКИ (The Japanese Primary Prevention Project — JPPP, The Aspirin for Asymptomatic Atherosclerotic — AAA и др.) показали не такие результаты: эффективность АСК оказалась очень низкой (снижение ОР на 6% в исследовании JPPP и полное отсутствие различий в группах, получавших и не получавших АСК, в исследовании AAA) [12–15]. В среднем в 4 РКИ (POPADAD, JPAD, AAA, JPPP) снижение ОР достигало всего 7%. Субанализ старшей возрастной группы (старше 70 лет) в исследовании JPPP обнаружил достоверное повышение вероятности внутричерепных и гастроинтестинальных кровотечений при длительном применении АСК [14]. Последние РКИ, результаты которых были опубликованы в 2018 г. (ARRIVE, ASCEND), подтвердили тенденцию к снижению

Таблица 1. Сравнение превентивной эффективности АСК в клинических исследованиях 1988–2005 гг. и 2008–2014 гг. с расчетами снижения относительного риска сосудистых событий (инсульт, инфаркт миокарда, смерть по другим сосудистым причинам)

1988–2005 гг.		2008–2014 гг.	
РКИ	ОР (95% ДИ)	РКИ	ОР (95% ДИ)
PHS (The Physicians Health Study)	0,56 (0,45–0,70)	POPADAD (The Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes)	0,98 (0,76–1,26)
HOTT (Hypertension Optimal Treat Trial)	0,85 (0,73–0,99)	JPAD (Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes)	0,80 (0,58–1,10)
TRT (Thrombosis Prevention Trial)	0,80 (0,64–0,99)	AAA (The Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis)	1,03 (0,84–1,27)
PPP (Primary Prevention Project)	0,71 (0,80–1,03)	JPPP (The Japanese Primary Prevention Project)	0,94 (0,77–1,15)

Примечание. РКИ — рандомизированные клинические исследования, ОР — относительный риск, 95% ДИ — 95% доверительный интервал.

эффективности АСК в программах предупреждения первого СС [16, 17]. Потребовался новый метаанализ (13 РКИ, $n=164\,225$, средний возраст — 62 года), который восстановил пошатнувшуюся репутацию АСК в первичной профилактике (57,1 СС в группе АСК против 61,4 на 10 000 пациентов в группе плацебо) с многочисленными оговорками по безопасности (возраст, сахарный диабет и др.) [18]. Этот анализ показал, что для предупреждения одного первого СС необходимо провести лечение 265 больных, а до развития одного большого кровотечения — 210. В этом вся сущность проблемы в ее новой интерпретации: АСК как средство профилактики работает, но в процессе лечения достичь кровотечения можно быстрее, чем предупреждения инсульта или инфаркта. Это обстоятельство приводит к необходимости использования минимальных доз АСК, которые обеспечивают достаточный антитромботический эффект и практически исключают кровотечения. В первичной профилактике это 50–75 мг. Назначить 50 или 75 мг — решение врача, которое зависит от массы тела пациента и оценки факторов риска кровотечений. Выбор лекарственных форм с такой дозировкой ограничен. Наиболее доступен отечественный **Сановаск** (дозировки 50, 75, 100 мг) — препарат АСК, которая покрыта кишечнорастворимой оболочкой.

Снижение превентивного потенциала АСК в первичной профилактике представляется парадоксальным на фоне широкого клинического применения препарата с неизменной химической структурой простой молекулы АСК. Парадокс объясняется просто: в «профилактической симфонии» АСК утратила партию первой скрипки. Другие инструменты (современные антигипертензивные препараты и статины) заняли свои места в ансамбле лекарственных средств. Превентивный потенциал АСК остается очень высоким, но может быть реализован только в условиях стратификации и персонализации риска.

В первичной профилактике для этой цели принято использовать Фрамингемскую шкалу (Framingham Risk Score), EURO SCORE или шкалу Рейнольдса (Reynolds Risk Score). Эти шкалы построены на факторах риска, вклад которых в сердечно-сосудистую заболеваемость наиболее значим: артериальное давление (АД), уровень холестерина, пол, курение и возраст и др. [13, 19, 20]. Высокий 10-летний риск (7,5–10%) смерти от сосудистых причин (EURO SCORE) считается достаточным основанием для назначения ТА. Основной недостаток подобного метода заключается в том, что популяционные риски, полученные при наблюдении за жителями американского городка Фрамингем в середине прошлого века, не могут в полной мере быть перенесены на современного жителя Москвы (или другого российского города). Множество генетических, социальных, культурных и других особенностей оказывают существенное влияние на реализацию риска. Низкий риск не гарантирует здоровья, а высокий не обязательно приводит к инсульту. Около 20% инсультов развивается у бессимптомных пациентов с низким риском, а 1/3 больных с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском в течение жизни не переносит никаких СС [13]. Связь СС с возрастом тоже не так очевидна и совершенно точно не является линейной. Средний возраст первого инсульта смещается ближе к 50 годам, а после 70 лет вероятность инсульта и других СС постепенно снижается и становится очень низкой у очень пожилых (после 80 лет) при очевидном увеличении риска кровотечений [12, 13, 18]. В итоге оценка сердечно-сосу-

дистого риска посредством общепринятых популяционных шкал всегда будет условной, ориентировочной, не имеющей ничего общего с индивидуальным прогнозом. Если основной целью назначения АСК является предупреждение артериального тромбоза, то состояние крупных артерий — это необходимая информация, которая определяет показания к назначению АСК.

Ультразвуковой скрининг (УЗИ), направленный на выявление атеросклеротических стенозов сонных артерий, не рекомендован в рутинной клинической практике [7, 8, 13]. Это связано с низкой частотой выявления критических стенозов, требующих оперативного вмешательства. Но если посмотреть на результаты с другой точки зрения, то ценность УЗИ в превентивной медицине трудно переоценить. «Доказанный атеросклероз» независимо от степени стенозирования артерии кратно увеличивает риск атеротромбоза [15, 20]. Не только степень сужения артерии, но и характеристики атеросклеротических бляшек (АБ) — количество, форма, состояние покрышки оказывают влияние на решение о применении ТА. Простота, безопасность, информативность и высокая чувствительность делают УЗИ незаменимым методом скрининговых исследований. Ценность данных, полученных с помощью этого метода, намного превышает затраты, а ограничения выглядят все более архаично в условиях стремительного развития медицинских технологий. Уже сегодня очевидно, что через несколько лет пациенты смогут показывать врачу изображения своих сосудов, полученные с помощью смартфона, в то время как клинические рекомендации будут ожидать очередного метаанализа РКИ.

Оценка индивидуального риска артериального тромбоза требует и лабораторного скрининга. Интегральные показатели гемокоагуляции (время свертывания крови, активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение), гомоцистеин, С-реактивный белок — доступные лабораторные тесты, которые помогут врачу принять обоснованное решение о назначении ТА для предупреждения первого СС. Персонализация, основанная на дополнительных исследованиях, исключает популяционный подход к превентивному лечению, ограничивает назначение ТА категориям больных, у которых риск тромбозов явно превышает риск кровотечений.

Таким образом, несмотря на новые данные о низкой эффективности АСК в первичной профилактике инсульта, показания к применению препаратов АСК остаются достаточно широкими. Кроме больных с высоким риском по шкале EURO SCORE антитромботическую терапию должны получать все пациенты с доказанным атеросклерозом, независимо от степени стенозирования артерий, если общая площадь атеросклеротических повреждений значительна, а структура АБ гетерогенна и нестабильна [15]. Независимо от наличия или отсутствия симптомов сердечно-сосудистого заболевания сочетание доказанного атеросклероза и гиперкоагуляции, присутствие лабораторных маркеров воспаления свидетельствуют о высоком риске тромботических осложнений и оправдывают назначение ТА. Предупреждение первого СС — наиболее перспективная профилактическая стратегия, потенциал которой не исчерпан даже наполовину. В мировом масштабе целенаправленное превентивное лечение способно предотвратить около 1 млн сосудистых катастроф в год [21].

Инсульт и транзиторные ишемические атаки

В остром периоде ИИ только два метода лечения приносят очевидную пользу больным и имеют достаточную доказательную базу — внутривенная тромболитическая терапия (ТЛТ) рекомбинантными тканевыми активаторами плазминогена и АСК (класс I, уровень А). ТЛТ в пределах терапевтического окна (менее 4,5 ч от появления первых симптомов) достоверно увеличивает число больных с хорошим восстановлением функций. Однако тромболитическая терапия увеличивает риск внутримозговых кровоизлияний и сопровождается недостоверным увеличением летальности в ближайшие дни после введения активатора плазминогена [3, 10, 15]. Антитромбоцитарная терапия АСК в остром периоде ИИ приводит к уменьшению повторных ИИ на 13% и незначительному снижению летальности [5, 6, 15, 22, 23]. Выводы об эффективности и безопасности АТТ основаны на РКИ, в которых больные получали лечение далеко за пределами терапевтического окна — 48 ч [5, 6]. АСК как средство неотложной помощи больным ИИ на догоспитальном этапе и в первые часы развития неврологической симптоматики в последние годы не упоминается: ТЛТ признана единственным эффективным методом лечения ИИ, а роль АСК ограничивается ранней вторичной профилактикой СС [3, 24]. Действующие рекомендации предлагают начинать лечение АСК через 24 ч после проведения ТЛТ [3, 10, 24]. В некоторой степени отказ от АСК в первые часы болезни был связан с надеждами на быстрое решение проблемы лечения инсульта путем расширения практики ТЛТ. Однако этого не случилось, и в настоящее время тромболитическая терапия доступна

примерно 5% больных, пострадавших от инсульта. Это обстоятельство заставляет вновь возвращаться к поиску альтернативных методов лечения, среди которых АТТ представляется наиболее перспективной.

Сведения о результатах применения АСК в первые часы инсульта крайне ограничены, но одно из последних прямых сравнений ТЛТ и АСК в остром периоде ИИ с неглубоким неврологическим дефицитом (среднее время начала лечения 2,7 ч, тяжесть по шкале NIHSS-2 (National Institutes of Health Stroke Scale — Шкала тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США) показало преимущества АСК по исходам и восстановлению функций при лучшем профиле безопасности [25]. Это вселяет надежду на лучшие исходы в отношении оставшихся за пределами высоких технологий 95% больных и ставит следующий вопрос: не окажет ли предварительный прием антиагрегантов негативного влияния на ТЛТ (если этот метод лечения будет доступен больному)? Рекомендации АНА/ААА (АНА — Американская ассоциация по проблемам сердца, ААА — Американская ассоциация инсульта) 2018 г. позволяют игнорировать это обстоятельство как не оказывающее существенного влияния на результаты тромболитической [24]. Это объяснимо с точки зрения патофизиологии: активность тромбоцитов не влияет на фибринолиз, но продукты фибринолиза подавляют агрегацию тромбоцитов, и АТТ лишь усиливает этот процесс, останавливая дальнейшее тромбообразование. В некоторых случаях больные, получающие двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТ) АСК + К после острого коронарного синдрома (ОКС),

САНОВАСК®

Ацетилсалициловая кислота **50 мг, 75 мг, 100 мг****для профилактики:**

- Сердечно-сосудистых заболеваний
- Тромбоза вен
- Инфаркта миокарда
- Инсульта головного мозга
- **Таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой**

50 мг	N30 и N60
75 мг	N30 и N60
100 мг	N30 и N60

Разнообразие форм выпуска, в т.ч. 75 мг, облегчает подбор дозировки АСК



РУ: ЛП-003515

ОАО «Авексима», Москва, Ленинградский проспект, д. 31А, стр. 1, тел. +7 (495) 258-45-28



www.avexima.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

переносят инсульт и подвергаются ТЛТ по показаниям. G. Tsvigoulis et al. (2018) приводят результаты наблюдения 1043 пациентов, которым ТЛТ выполнена на фоне ДАТ. Достоверных различий результатов лечения между группами больных, получавших и не получавших ДАТ, не обнаружено [26]. Другое ограничение для АСК связано с опасением совершить ошибку и назначить антитромбоцитарный препарат больному с геморрагическим инсультом (при невозможности визуализации мозга). Специальных исследований в этом направлении не было, а в крупных РКИ такие подгруппы были ограниченными [5, 6]. Отдельные публикации позволяют предположить, что прием АСК не приводит к тяжелым последствиям для больных, если инсульт геморрагический. A. Berkowitz et al. (2014) приводят сведения о результатах лечения АСК 3000 больных, 34% из которых перенесли геморрагический инсульт. Госпитальная летальность в группе с геморрагическими инсультами оказалась ниже, как и число всех СС [27]. В большинстве РКИ доза АСК, которую получали больные в остром периоде инсульта, была не меньше 100 мг/сут и не больше 325 мг/сут. Дальнейшее повышение эффективности АСК возможно либо за счет внутривенного введения (таких доступных форм нет), либо путем комбинации с другими ТА, действующими на другие рецепторы тромбоцитов. Комбинация АСК + ингибитор P_2Y_{12} хорошо зарекомендовала себя в неотложной кардиологии, когда в качестве второго компонента АТТ при ОКС используются тикагрелор, прасугрел или клопидогрел. Действующие рекомендации по неврологии допускают только один вариант ДАТ: АСК + К. Действие АСК наступает быстро, в течение 1 ч (если используется не кишечнорастворимая лекарственная форма препарата). Антитромбоцитарный эффект К развивается медленно (до 7 дней), в неотложных ситуациях нужны нагрузочные дозы (300–600 мг). ДАТ обеспечивает надежное подавление агрегации тромбоцитов и снижает вероятность повторных ТИА и ИИ в сравнении с монотерапией АСК [4–6, 28, 29]. ВЧК — главное препятствие для более решительной АТТ в первые дни ИИ. Вероятность геморрагической трансформации ишемического очага или ВЧК увеличивается при обширных повреждениях мозга, у пожилых больных с неконтролируемым АД, у больных с амилоидными, метаболическими и наследственными ангиопатиями, сахарным диабетом. Такие пациенты составляют не менее половины всех пациентов с ИИ и требуют детальной оценки риска.

ТИА в неврологии — эквиваленты ОКС без подъема ST в кардиологии — кратковременные эпизоды нарушения функций головного мозга без признаков очаговых повреждений. ТИА и ОКС сближает не только патогенез, но и тактика агрессивного лечения, направленного на предупреждение ИИ, вероятность которого в ближайшие недели очень велика. ДАТ достоверно снижает вероятность ИИ в сравнении

с монотерапией АСК и незначительно увеличивает большие кровотечения, подтверждая, что безопасность АТТ в неврологии в первую очередь связана с объемом и характером ишемических повреждений мозга [26, 27].

АСК — единственный безальтернативный антитромботический препарат, который показан всем больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения. В острых ситуациях предпочтительнее назначать желудочнорастворимые формы АСК в дозировке не менее 150 мг. Эффективность препаратов АСК в рамках терапевтического окна требует дальнейшего изучения, как и целесообразность использования разных лекарственных форм, в т. ч. для внутривенного введения.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ПОВТОРНЫХ ИНСУЛЬТОВ

В течение всего острого периода (приблизительно 2 нед.) ИИ больным показана АСК с целью предупреждения повторных острых нарушений мозгового кровообращения, тромбозов и тромбоземболий [3, 5, 6, 10, 24]. Альтернативы препаратам АСК в первые дни после инсульта нет. Кишечнорастворимые формы имеют лучший профиль безопасности и могут быть назначены для ранней вторичной профилактики повторного инсульта и других тромботических осложнений (Сановаск 75–100 мг в зависимости от массы тела больного). По окончании острого периода выбор АТТ зависит от степени риска повторного инсульта, переносимости лечения и времени, которое прошло после инсульта. Вероятность повторного инсульта распределяется во времени неравномерно: более половины всех случаев приходится на первый год, а наиболее опасный период — первые 3 мес. [28]. А для предупреждения повторных инсультов АСК существенно эффективнее, чем в первичной профилактике, — снижение ОР ИИ достигает 18–25% при долговременном наблюдении [4–6, 8]. В ранней вторичной профилактике превентивный потенциал препаратов АСК очень высок (табл. 2).

Известно, что примерно через 6 нед. превентивный потенциал препаратов АСК по отношению к повторному ИИ снижается более чем в 3 раза. При этом способность АСК предупреждать все тромботические события, в т. ч. тромбоз глубоких вен нижних конечностей, остается высокой [23]. Монотерапия К по эффективности почти не отличается от АСК (снижение ОР в сравнении с АСК на 8,7%), но переносимость К при длительном применении лучше [29]. Основным недостатком К — высокая частота резистентных больных (около 20%), что делает монотерапию ненадежной или требует лабораторного контроля (определение функциональной активности тромбоцитов). ДАТ (АСК + К) за пределами оптимальных сроков (30 дней) возможна при очень высоком риске повторных ТИА. Агрессивную АТТ можно рассматривать для больных относительно молодого возраста, с низким риском кро-

Таблица 2. Эффективность АСК (100–300 мг/сут) в течение 6 нед. после транзиторной ишемической атаки или ишемического инсульта [23]

Повторные ИИ	Группа	Число случаев ИИ из числа включенных в исследование	ОР	Снижение ОР
Тяжелые ИИ	АСК	36 из 8452	0,20–0,42 (p<0,001)	70%
	Без АСК	110 из 7326		
Все ИИ	АСК	84 из 8452	0,32–0,55 (p<0,001)	60%
	Без АСК	175 из 7326		

Примечание. ИИ — ишемический инсульт, АСК — ацетилсалициловая кислота, ОР — относительный риск.

вотечений и грубым атеросклерозом артерий головного мозга [15, 30, 31]. Нейровизуализация необходима, если предполагается длительная ДАТ. Признаки выраженной атрофии мозга, лейкоэнцефалопатия, многочисленные очаги повреждения ишемического и геморрагического характера, расширенные периваскулярные пространства часто свидетельствуют о церебральной ангиопатии и предупреждают о высоком риске ВЧК. В некоторых клинических ситуациях (состояние после реваскуляризации миокарда или ОКС у больного, перенесшего ИИ) ДАТ (АСК + К) необходима, несмотря на высокий риск ВЧК.

Вторым компонентом ДАТ может быть и тикагрелор, если этого требуют кардиологические показания. Эффективность и безопасность тикагрелора в неврологии изучены мало. Наиболее полные данные получены в РКИ SOCRATES (The Acute Stroke or Transient Ischaemic Attack Treated with Aspirin or Ticagrelor and Patient Outcomes) [32]. Результаты этого исследования показали, что для вторичной профилактики ИИ тикагрелор безопасен и эффективен. Необходимо отметить, что протокол РКИ SOCRATES исключал больных с высоким риском кровотечения. Монотерапия дипиридамолом для вторичной профилактики ИИ не используется. Комбинированная терапия АСК + дипиридамолом не превосходит по эффективности монотерапию К, но имеет ряд ограничений, к которым относится коронарная недостаточность. Кроме того, рекомендованные дозы дипиридамола (400 мг/сут) довольно часто вызывают головную боль и тошноту, что ограничивает возможности длительного лечения. Более удобный в практическом применении цилостазол, по данным метаанализа, превосходит в отношении безопасности ДАТ (АСК + К) [33]. Цилостазол предпочтительнее для больных, перенесших лакунарный ИИ или атеротромботический инсульт на фоне распространенного атеросклероза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АТТ в сосудистой неврологии применяется для предупреждения первого СС, в остром периоде ИИ и в рамках вторичной профилактики. Опубликованные в последние годы данные о низкой эффективности АСК в первичной профилактике инсульта не отменяют необходимости АТТ у больных с высоким риском. Препараты АСК наиболее доступны для длительного приема в рамках превентивного лечения. Они доступны по цене, выпускаются отечественной промышленностью и имеют достаточно разнообразные дозировки (препарат Сановаск 50, 75, 100 мг). Стратификация сердечно-сосудистого риска — необходимое условие безопасного и оправданного применения антиагрегантных препаратов с целью предупреждения первого СС. ДАТ (АСК + К) существенно уменьшает риск ИИ у больных, перенесших ТИА, однако оптимальная продолжительность агрессивной АТТ в неврологии не превышает 30 дней. АСК как средство неотложной помощи при острых нарушениях мозгового кровообращения в современных рекомендациях не упоминается, но ее применение улучшает исходы ИИ и не оказывает существенного влияния на результаты тромболизиса. Ранняя вторичная профилактика инсульта, тромботических и тромбоэмболических осложнений проводится препаратами АСК (например, препаратом Сановаск). В определенных случаях, например, при необходимости длительного применения у коморбид-

ных пациентов с высоким риском кровотечений или плохой переносимостью АСК, пациентам могут быть назначены другие ТА (клопидогрел, цилостазол, тикагрелор).

Ведущая партия АСК в современной сосудистой неврологии в последние годы приобретает новое звучание. Монотонный ритм малых доз сменяется акцентами, синкопами и паузами, которые определяются индивидуальной оценкой риска и конкретной клинической ситуацией.

Литература

1. Оксенойт Г.К., Никитина С.Ю. Здравоохранение в России. 2017: Стат. сб. Росстат. М.; 2017. [Oksenoit G.K., Nikitina S.Yu. Health care in Russia. 2017: Stat. Rosstat collection. M.; 2017 (in Russ.).]
2. Katan M., Luft A. Global Burden of Stroke. *Semin Neurol.* 2018;38(2):208–221.
3. Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P. et al. Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013;44:870–947.
4. Niu P.P., Guo Z.N., Jin H. et al. Antiplatelet regimens in the long-term secondary prevention of transient ischaemic attack and ischaemic stroke: an updated network meta-analysis. *BMJ Open.* 2016;6:e009013. DOI:10.1136/bmjopen-2015-009013.5. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischemic stroke. *Lancet.* 1997;349:1641–1649.
6. IST (International Stroke Trial) Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischemic stroke. *Lancet.* 1997;349:1569–1581.
7. Meschia J.F., Bushnell C., Boden-Alba B. et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45(12):3754–3832. DOI: 10.1161/STR.0000000000000046.
8. Kernan W., Obliagele B., Black H. et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45:2160–2236.
9. Фоякин А.В., Гераскина Л.А. Профилактика ишемического инсульта. Рекомендации по антиагрегантной терапии. М.: ИМА-ПРЕСС; 2014. [Foyakin A.V., Geraskina L.A. Prevention of ischemic stroke. Recommendations for antithrombotic therapy. M.: IMA-PRESS; 2014 (in Russ.).]
10. Хасанова Д.Р., Данилов В.И. Инсульт: современные подходы диагностики, лечения, профилактики: методические рекомендации. 2014. [Khasanova D.R., Danilov V.I. Stroke: modern approaches to diagnosis, treatment, prevention: guidelines. 2014 (in Russ.).]
11. Ломакин Н.В., Русанова А.В., Бурячковская Л.И. и др. Сравнение антиагрегантной эффективности разных форм ацетилсалициловой кислоты. Сердце. 2014;78(4):206–214. [Lomakin N.V., Rusanova A.V., Buryachkovskaya L.I. et al. Comparison of antiplatelet efficacy of different forms of acetylsalicylic acid. *Heart.* 2014;78(4):206–214 (in Russ.).]
12. Miedema M.D., Huguélet J., Virani S.S. Aspirin for the Primary Prevention of cardiovascular disease: in need of clarity. *Curr Atheroscler Rep.* 2016;18(1):4. DOI: 10.1007/s11883-015-0555-0.
13. Berger J.S., Jordan C.O., Lloyd-Jones D., Blumenthal R.S. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(12):1169–1177. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.09.066.
14. Sugawara M., Goto Y., Yamazaki T. et al. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Elderly Japanese Patients with Atherosclerotic Risk Factors: Subanalysis of a Randomized Clinical Trial (PPP-70). *Am J Cardiovasc Drugs.* 2018 Dec;18. DOI: 10.1007/s40256-018-0313-0 [Epub ahead of print].
15. Широков Е.А. Стенозирующий атеросклероз артерий головного мозга: современные стратегии диагностики и лечения больных. *Consilium Medicum.* 2016;(18) 9:37–42. [Shirokov E.A. Stenosing atherosclerosis of the arteries of the brain: current strategies for the diagnosis and treatment of patients. *Consilium Medicum.* 2016;(18)9:37–42 (in Russ.).]
16. Gaziano M., Brotons C., Coppolecchia R. et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392(22):1036–1046.
17. Bowman L., Mafham M., Wallendszus K. et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. The ASCEND Study Collaborative Group. *N Engl J Med.* 2018;379:1529–1539. DOI: 10.1056/NEJMoa1804988.
18. Zheng S.L., Roddick A.J. Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events. A systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2019;321(3):277–287. DOI:10.1001/jama.2018.20578.
19. Широков Е.А. Традиционные и перспективные методы оценки риска инсульта. *PMJ.* 2014;22:1649–1654. [Shirokov E.A. Traditional and promising methods for assessing the risk of stroke. *RMJ.* 2014;22:1649–1654 (in Russ.).]
20. Бойцов С.А., Чучалин А.Г., Арутюнов Г.П. с соавт. Профилактика хронических нефункционных заболеваний. Рекомендации. М.; 2013. [Boyctsov S.A., Chuchalin A.G., Arutyunov G.P. et al. Prevention of chronic non-communicable diseases. Recommendations. M.; 2013 (in Russ.).]

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

Нестероидные противовоспалительные средства при скелетно-мышечных болях: преимущества трансдермальных терапевтических систем

Н.В. Шестаков¹, профессор Н.В. Пятигорская²

¹ФГУП «Московский эндокринный завод», Москва

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

В представленной статье освещается одна из насущных проблем современной медицины — скелетно-мышечные боли и принципы обезбоживания. Уделяется большое внимание нестероидным противовоспалительным средствам (НПВС), которые давно заняли прочное место в медицинской практике. Рассматриваются направления в симптоматическом и патогенетическом устранении боли с применением средств, блокирующих выработку медиаторов воспаления. Подробно освещаются побочные эффекты от применения НПВС, особенно при их приеме в течение длительного срока. Приводятся риски развития осложнений, ограничивающие терапевтический потенциал этих препаратов, в зависимости от способа их введения. Согласно представленным данным при местном применении НПВС вероятность развития нежелательных реакций снижается, а использование пластырной формы имеет много неоспоримых достоинств и преимуществ. В статье представлен обзор лекарственных препаратов, выпускаемых в форме трансдермальной терапевтической системы, содержащей НПВС. Лечение ноцицептивной боли хорошо поддается терапии НПВС и является более безопасным с применением трансдермальных терапевтических систем. Авторами делается вывод о необходимости дальнейшей разработки трансдермальных терапевтических систем с НПВС отечественного производства.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства, пластыри с НПВС, скелетно-мышечная боль, обезбоживание.

Для цитирования: Шестаков Н.В., Пятигорская Н.В. Нестероидные противовоспалительные средства при скелетно-мышечных болях: преимущества трансдермальных терапевтических систем. РМЖ. 2019;4:28–31.

ABSTRACT

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in musculoskeletal pains: benefits from transdermal therapeutic systems

N.V. Shestakov¹, N.V. Pyatigorskaya²

¹Moscow Endocrine Plant

²Sechenov University, Moscow

The presented article highlights current medicine urgent issues, such as musculoskeletal pain and anesthesia principles. Much attention is paid to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which have held a firm place in medical practice. Directions in the symptomatic and pathogenetic pain elimination with the use of agents that block inflammatory mediators production are considered. Side effects during the NSAIDs application are highlighted in detail, especially as the long-term administration. The article also describes the developing complication risks that limit the therapeutic potential of such drugs, depending on their administration method. According to given data, in local NSAIDs administration, the likelihood of the adverse events decreases, and an adhesive form has many undeniable benefits and advantages. An overview of drugs manufactured in the transdermal therapeutic system form containing NSAIDs is presented. Nociceptive pain treatment is quite amenable to NSAIDs therapy and is safer with the transdermal therapeutic systems application. The authors conclude that it is necessary to further develop transdermal therapeutic systems with NSAIDs of domestic production.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, patches with NSAIDs, musculoskeletal pain, anesthesia.

For citation: Shestakov N.V., Pyatigorskaya N.V. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in musculoskeletal pains: benefits from transdermal therapeutic systems. RMJ. 2019;4:28–31.

ВВЕДЕНИЕ

Ноцицептивная боль — один из распространенных клинических синдромов, с которым сталкиваются врачи многих специальностей. Наибольшее применение в лечении боли получили препараты из группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

Несмотря на наличие огромного, на первый взгляд, арсенала обезболивающих средств, лечение острого и хронического болевого синдрома представляет для практикующих врачей определенные трудности из-за развития побочных эффектов. Таким образом, имеющиеся в настоящее время сведения о небезопасности длительного при-

менения НПВС приводят к необходимости поиска и разработки новых лекарственных форм и путей их применения. Данный обзор посвящен этой актуальной проблеме и поиску путей ее решения.

НПВС давно заняли прочное место в медицинской практике и используются при различных патологиях. С клинической точки зрения они обладают некоторыми общими свойствами:

- противовоспалительное действие;
- болеутоляющее и жаропонижающее действие;
- тормозящее влияние на агрегацию тромбоцитов;
- хорошая переносимость.

Механизмы действия НПВС

НПВС воздействуют на разные патогенетические звенья воспалительного процесса. Притом что вследствие отличий в химической структуре различается воздействие на определенные звенья, для данных препаратов основные механизмы действия схожи:

- уменьшение проницаемости капилляров;
- стабилизация лизосомальных мембран;
- торможение выработки макроэргических соединений (АТФ);
- торможение синтеза или инактивация медиаторов воспаления.

По современным представлениям ключевой и наиболее общий механизм действия НПВС — угнетение ими биосинтеза простагландинов (ПГ) из арахидоновой кислоты за счет ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ) [1].

Один из исходных механизмов клеточного ответа при воспалении — высвобождение из мембранных фосфолипидов арахидоновой кислоты, которая быстро метаболизируется ферментами ЦОГ, липоксигеназой и системой цитохрома P-450 [2]. Основные пути метаболизма арахидоновой кислоты представлены на рисунке 1.

Одним из важнейших достижений фармакологии стало открытие существования двух основных изоформ ЦОГ: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 является структурным ферментом, синтезируется в большинстве клеток здорового организма (исключая эритроциты) и катализирует образование физиологических ПГ, тромбксана и простаглицлина, которые занимают важное место в регуляции ряда физиологических процессов в организме, таких как свертывание крови, регуляция сосудистого тонуса, защита слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), костный метаболизм, рост нервной ткани, беременность, обеспечение почечного кровотока, процессы регенерации и апоптоза. Предполагается также существование еще одной изоформы ЦОГ — ЦОГ-3. Предполагаемая ЦОГ-3 экспрессируется в головном мозге, также влияет на синтез ПГ и участвует в развитии боли и лихорадки, однако в отличие от остальных изоформ не влияет на развитие воспаления. Активность ЦОГ-3 ингибируется ацетаминофеном (парацетамол), который оказывает слабое влияние на ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

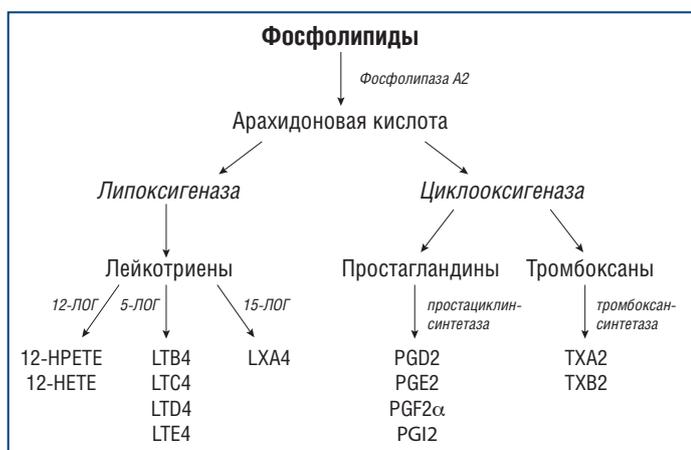


Рис. 1. Основные биологически активные метаболиты арахидоновой кислоты и ферментативные пути их образования (ЛОГ — липоксигеназа) [2].

PG — простагландины; LT — лейкотриены; HPETE — гидропероксизикозатетраеновая кислота; HETE — гидроксизикозатетраеновая кислота; TX — тромбоксаны

Согласно принятой концепции угнетение ЦОГ-2 является важнейшим аспектом механизма противовоспалительного действия НПВС, а подавление ЦОГ-1-зависимого синтеза ПГ связано с основными побочными эффектами НПВС (поражение ЖКТ, агрегация тромбоцитов, нарушения почечного кровотока и др.). Различные представители НПВС отличаются не только по химическому строению и особенностям фармакодинамики, но и по воздействию на различные изоформы ЦОГ [3].

Классификация НПВС по механизму действия (ингибирующей активности в отношении разных изоформ ЦОГ):

1. Селективные ингибиторы ЦОГ-1: ацетилсалициловая кислота в низких дозах (до 325 мг).
2. Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2: амтолметин гуацил, ацеклофенак, ацеметацин, ацетилсалициловая кислота, бензидамин, декскетопрофен, диклофенак, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, кеторолак, лорноксикам, метамизол натрия, метилсалицилат, напроксен, пироксикам, пропифеназон, теноксикам, феназон, фенилбутазон, флурбипрофен, холина салицилат, этодолак, этофенамат.
3. Селективные ингибиторы ЦОГ-2: мелоксикам, нимесулид.
4. Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2: парекоксиб, целекоксиб, эторикоксиб [4].

Побочные эффекты НПВС

Обсуждая применение НПВС, нужно обязательно учитывать проблему побочных эффектов.

Структурно-модифицирующие свойства НПВС проявляются при их приеме в течение длительного срока в терапевтических дозах. В этой ситуации риск развития специфических для данного класса осложнений, преимущественно в виде нарушения структуры и функции ЖКТ и сердечно-сосудистой системы (ССС), может стать основным фактором, лимитирующим терапевтический потенциал этих препаратов (табл. 1) [5]. К важнейшим осложнениям относятся так называемая НПВС-гастропатия (патология верхних отделов ЖКТ, проявляющаяся клинически выраженными язвами, кровотечением и перфорацией) и кардиоваскулярные катастрофы (инфаркт миокарда, ишемический инсульт и внезапная коронарная смерть). Наибольшее практическое значение среди данных осложнений имеет НПВС-ассоциированная гастропатия. Это является серьезной медицинской и социальной проблемой с учетом того, что НПВС широко используются [6].

Нефротоксичность является второй по значимости группой нежелательных лекарственных реакций НПВС, которая развивается вследствие системного неселективного подавления синтеза простагландинов, что приводит к сужению просвета сосудов и снижению почечного кровотока. В результате быстро развивается ишемия почек, снижается скорость клубочковой фильтрации, уменьшается объем диуреза. Происходит нарушение водно-электролитного обмена, из-за чего возникает задержка воды в организме, появляются отеки, гипернатриемия, гиперкалиемия, растет уровень креатинина в сыворотке, повышается артериальное давление. Гепатотоксичность при приеме НПВС проявляется редко. По разным оценкам, в 1–4% случаев наблюдается бессимптомное умеренное повышение уровня печеночных трансаминаз (АлАТ, АсАТ) [6].

Таблица 1. Значимость факторов риска осложнений со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы [5]

Градация риска	НПВС-гастропатия	Кардиоваскулярные катастрофы
Умеренный	<ul style="list-style-type: none"> – возраст старше 65 лет при отсутствии других факторов риска – язвенный анамнез (редкие рецидивы язв) – прием глюкокортикоидов – курение и прием алкоголя – инфицированность <i>H. pylori</i> 	<ul style="list-style-type: none"> – компенсированная лечением АГ – наличие традиционных кардиоваскулярных факторов риска при отсутствии клинических или инструментальных признаков ИБС
Высокий	<ul style="list-style-type: none"> – язвенный анамнез – прием ацетилсалициловой кислоты, антикоагулянтов и иных препаратов, влияющих на свертываемость крови 	<ul style="list-style-type: none"> – некомпенсированная АГ и признаки сердечной недостаточности, стабильная и неосложненная ИБС
Максимальный	<ul style="list-style-type: none"> – ЖК-кровотечения, перфорация язвы, часто рецидивирующие язвы (особенно НПВС-индуцированные) – комбинация 2 и более факторов риска 	<ul style="list-style-type: none"> – нестабильная ИБС + перенесенный инфаркт миокарда или операции (аортокоронарное шунтирование, эндоваскулярное шунтирование и др.), а также ишемический инсульт

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

ПРИМЕНЕНИЕ НПВС ПРИ СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНОЙ БОЛИ

Заболевания, характеризующиеся развитием скелетно-мышечной боли (СМБ), представляют собой одну из главных медицинских и социальных проблем. Эта патология — источник страданий и социальных потерь для миллионов людей, одна из частых причин кратковременной или стойкой утраты трудоспособности и серьезное бремя для государства и общества, вынужденных тратить огромные средства на диагностику, лечение и содержание больных. Пациентам необходима адекватная медицинская помощь, прежде всего быстрое и максимально полное устранение боли [7].

СМБ чрезвычайно распространена и составляет примерно треть от всех острых и хронических болевых синдромов. Их локализация очень разнообразна, но наиболее часто это поясничный и крестцовый отделы позвоночника, голени, надплечья и шея. При этом у половины пациентов со СМБ боли возникают в нескольких областях одновременно [8].

Для СМБ свойственны как острые, так и хронические болевые синдромы. Первично возникающая боль обычно бывает острой, резкой, интенсивной, она проходит при устранении раздражителя и восстановлении

поврежденной ткани или органа. Эта боль предупреждает организм об опасности, выполняет защитную функцию и обеспечивает активацию систем, направленных на устранение повреждающего фактора. В некоторых случаях боль возникает не в ответ на повреждение: часто оно уже устранено, а боль остается, являясь уже не защитным, а повреждающим фактором в организме. Хроническая боль нередко становится самостоятельной болезнью, являясь единственным симптомом, длительно беспокоящим пациента, и зачастую ее причину определить так и не удается. Хроническими болями страдают в среднем 15–20% населения, и чаще всего эти боли связаны со скелетно-мышечными проблемами [9].

Адекватное медикаментозное купирование боли не только облегчает состояние пациента, но и способствует более быстрому возвращению к привычному для него уровню повседневной активности. Ключевое направление симптоматического и патогенетического лечения боли в спине — применение НПВС (табл. 2) [10–12].

Особенностью современных НПВС является существование многообразия лекарственных форм (таблеток, суспензий), в т. ч. для местного применения в виде мазей, гелей, спреев, а также свечей и препаратов для паренте-

Таблица 2. НПВС, применяемые при лечении боли в спине (Штульман Д.Р., Левин О.С.) [9]

Препарат	Способ применения / дозы	Альгетический эффект	Противовоспалительный эффект	Вероятность побочного действия	Примечания
Ибупрофен	Внутрь 200–600 мг 3 р./сут	+	++	+	Препарат первого выбора при умеренной боли
Кетопрофен	Внутрь 100–320 мг/сут в 1–3 приема в/м 100–160 мг 1 р./сут Ректально 100–160 мг 1 р./сут	+++	+++	++	При применении высоких доз нередко возникают диарея, метеоризм, тошнота
Диклофенак	Внутрь 75–150 мг/сут в 1–3 приема в/м или в/в 75 мг 1–2 р./сут 3–5 дней Ректально 50–100 мг 1–2 р./сут	+++	+++	++	—
Пироксикам	Внутрь 40 мг в первые сутки, затем 10–20 мг 1–2 р./сут	++	++	+++	Медленное начало действия (через 2–4 ч)
Кеторолак	Внутрь 10 мг 2–4 р./сут в/м 30 мг 2–3 р./сут	++++	+	+++	По альгетическому эффекту сопоставим с наркотическими анальгетиками. Риск побочного действия возрастает при регулярном приеме более 7 сут

рального введения. Однако их назначение требует большого внимания и знаний от врача, чтобы среди многих препаратов индивидуально подобрать эффективное и безопасное средство [13].

НПВС для местного применения

Так как применение НПВС внутрь или парентерально часто сопровождается у пациентов развитием побочных эффектов и осложнений, в настоящее время больше внимания сконцентрировано вокруг НПВС для местного применения. Возможность применять лекарственные средства местно (наружно) позволяет доставлять активное вещество максимально близко к источнику болевого ощущения, не вызывая системного воздействия, что значительно уменьшает риск развития побочных эффектов и осложнений.

Черескожный путь введения обладает многими преимуществами по отношению к другим формам доставки лекарств:

- уменьшает риск развития побочных эффектов вследствие того, что лекарственное вещество достигает кровотока, минуя ЖКТ и первое прохождение через печень;
- расширяет возможности применения лекарственных средств с коротким периодом полураспада в результате их непрерывного длительного поступления в организм пациента;
- позволяет уменьшить суточную и курсовую дозы препарата вследствие уменьшения метаболизма лекарственного средства при прохождении через печень;
- предоставляет возможность применения лекарственных средств, которые оказывают раздражающее действие на слизистую оболочку желудка;
- обеспечивает безболезненность и удобство применения лекарственных препаратов. Пациенты могут применять препараты самостоятельно в домашних условиях (в отличие от инъекций и внутривенного введения, осуществляемых с помощью медперсонала) [14].

Возможности лечения хронического болевого синдрома расширились благодаря разработке трансдермальных терапевтических систем (ТТС), которые являются простой, удобной и безопасной дозированной лекарственной формой введения лекарственных веществ. Можно выделить несколько классификаций ТТС. С.С. Хмелевская с соавт. предлагают использовать классификацию, аналогичную классификации офтальмологических препаратов этого типа:

- матричные (с высвобождением ЛВ посредством диффузии);
- эродирующие (высвобождение ЛВ осуществляется путем диффузии с одновременной эрозией терапевтической системы);
- резервуарные (с диффузией активного ингредиента через мембраны), осмотические мини-насосы.

В литературных источниках приводится и другая классификация ТТС:

1. ТТС — лекарственные пленки (ЛП).
2. ТТС — мази, гели, пасты.
3. ТТС — диски, пластыри [15].

При применении пластырной формы ТТС достигается цель пролонгированного действия лекарственного вещества. При этом доза и поверхность всасывания задаются достаточно точно, что существенно отличает их от мазей, кремов, гелей [16].

Использование ТТС имеет много неоспоримых достоинств и очевидных преимуществ перед другими лекарственными формами:

- дает возможность строго контролировать общую концентрацию действующего вещества в организме пациента и его скорость подачи;
- обеспечивает более равномерное поступление лекарственного вещества, благодаря чему значительно уменьшаются колебания концентрации лекарственного вещества в крови и связанные с этим нежелательные реакции, что особенно важно для препаратов с низким терапевтическим индексом;
- позволяет увеличить срок воздействия лекарственных веществ, которые имеют короткий период полураспада, вследствие непрерывного длительного поступления в организм;
- обеспечивает пролонгированность действия лекарственного вещества, что позволяет снизить стоимость лечения и уменьшить частоту приема;
- является самым неинвазивным способом доставки лекарственных веществ;
- дает возможность более корректно осуществлять дозирование препарата; при этом риск передозировки сводится к минимуму, поскольку вся доза лекарственного вещества находится вне организма, и лечение может быть прервано при необходимости;
- облегчает процесс проведения лекарственной терапии, предотвращая вероятность пропуска приема ЛС, особенно при необходимости длительного лечения больных с хроническими заболеваниями [17].

ТТС доставки НПВС широко используются в зарубежной практической медицине.

В России на сегодняшний день в Государственном реестре лекарственных средств представлено 35 торговых наименований лекарственных препаратов, выпускаемых в форме ТТС, в основном зарубежного производства. Из них только 4 НПВС: 3 ТТС, содержащие диклофенак, и 1 ТТС, содержащая кетопрофен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ноцицептивная боль хорошо поддается терапии НПВС. Благодаря комбинации анальгетических и противовоспалительных свойств их успешно применяют для купирования острой СМБ. Однако длительный прием может повлечь за собой ряд осложнений со стороны ЖКТ, органов кровотока, почек. Поэтому при выборе препарата следует руководствоваться не только его эффективностью, но и безопасностью. Например, при лечении пациентов с язвенной болезнью желудка, диабетической или другой нефропатией не следует злоупотреблять назначением НПВС [18].

Повысить безопасность НПВС для пациентов при лечении СМБ, более в суставах поможет введение лекарственных веществ через ТТС, которые обладают рядом преимуществ, описанных нами в статье. Применение НПВС при СМБ в виде пластырей позволяет улучшить качество жизни пациентов и избежать системных осложнений от использования средств этой группы препаратов. Поэтому считаем разработку ТТС с НПВС отечественного производства с целью импортозамещения одной из перспективных задач фармацевтической промышленности.

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

Иммуногенность препаратов инсулинов: краеугольный камень в оценке безопасности

А.А. Мосикян^{1,2}, Д.М.Н. А.Ю. Бабенко¹, К.М.Н. И.Е. Макаренко²

¹ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ООО «Герофарм», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Биологические лекарственные препараты в силу своей белковой природы способны вызывать развитие иммунного ответа (ИО) (обладают иммуногенностью). Риски развития ИО определяются как свойствами препарата, так и особенностями пациента, получающего препарат. Последствия развития ИО варьируют по выраженности от преходящего появления антител до тяжелых, угрожающих жизни состояний. Препараты инсулина являются биологическими лекарственными препаратами и, несмотря на то, что риск развития ИО при введении современных генно-инженерных человеческих инсулинов и аналогов человеческого инсулина невысок, при разработке новых препаратов необходимо учитывать все возможные риски, ассоциированные со свойствами препарата. В настоящем обзоре приведена информация об особенностях выбора популяции для проведения клинических исследований оригинальных и биоподобных препаратов инсулина на основании пациент-ассоциированных факторов риска развития ИО (иммунный статус, возраст, наличие антител на старте терапии), и особое внимание уделено аспектам изучения препарат-ассоциированных факторов иммуногенности: первичной структуре инсулина, наличию примесей и вспомогательных веществ в препарате, режиму его введения. На примере биоподобных препаратов инсулина рассмотрен соответствующий международным регуляторным требованиям подход к обеспечению безопасности биоподобных препаратов (соответствующие физико-химические тесты и сравнительные исследования иммуногенности).

Ключевые слова: инсулин, биоаналоги, иммуногенность, иммунный ответ, антитела.

Для цитирования: Мосикян А.А., Бабенко А.Ю., Макаренко И.Е. Иммуногенность препаратов инсулинов: краеугольный камень в оценке безопасности. РМЖ. 2019;4:32–37.

ABSTRACT

Immunogenicity of insulin preparations: a keystone to safety assessment

A.A. Mosikian^{1,2}, A.Yu. Babenko¹, I.E. Makarenko²

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg

²LLC "Geropharm", Saint Petersburg

Having protein nature, biological preparations can cause an immune response development (IRD) in patients. IRD risks are determined by both the drug properties and the patient's characteristics receiving the drug. The consequences of IRD vary in severity from the antibody transient occurrence to life-threatening conditions. Insulin preparations are biological medicinal products. Despite the low IRD risk during the administration of modern biosynthetic and human insulin analogues, all the possible drug-associated risks should be taken into account. This review contains information on the population selection for clinical trials of original and biosimilar insulin preparations based on patient-associated IRD risks (immune status, age, antibodies at treatment onset). Much attention is given to drug-associated immunogenicity factors: primary insulin structure, adjuvants and excipients presence, and its administration regimen. An approach to ensuring the biosimilar preparations safety that meets the international regulatory requirements was considered (by the relevant physicochemical tests and comparative immunogenicity studies), using the example of biosimilar insulin preparations.

Keywords: insulin, biosimilar, immunogenicity, immune response, antibodies.

For citation: Mosikian A.A., Babenko A.Yu., Makarenko I.E. Immunogenicity of insulin preparations: a keystone to safety assessment. RMJ. 2019;4:32–37.

ВВЕДЕНИЕ

Генно-инженерный инсулин человека и аналоги инсулина человека являются биотехнологическими лекарственными препаратами (БЛП), т.е. производятся с использованием технологии рекомбинантной ДНК и являются белками по своей структуре. Будучи белковыми препаратами, БЛП могут вызывать нежелательный иммунный ответ (ИО). Способность БЛП вызывать ИО называется иммуногенностью [1]. Развитие ИО осуществляется преимущественно через гуморальные механизмы и может объективно отслеживаться по концентрации или титру образующихся в ответ на введение препарата антител (АТ) [2].

Для всех БЛП характерно наличие 3 типов АТ: 1-й — АТ, которые не оказывают никакого влияния на эффективность и безопасность; 2-й тип — элиминирующие антитела, изменяющие фармакокинетику препарата; 3-й тип — нейтрализующие АТ, вызывающие конформационные изменения и, как следствие, эффективность БЛП [3].

Последствия ИО на БЛП значительно варьируют и проявляются изменениями от преходящего появления АТ без клинических проявлений и вплоть до тяжелых, угрожающих жизни состояний. Потенциальными клиническими последствиями нежелательного ИО на БЛП в целом являются снижение эффективности препарата, тяжелые общие

иммунные реакции, включая анафилаксию, а для БЛП, применяемых в качестве заместительной терапии, — потенциальная перекрестная реактивность с эндогенным аналогом, если продукция этого аналога сохранилась [1].

За время своего существования препараты инсулина прошли эволюцию от природного инсулина, получаемого из поджелудочной железы домашних животных, до рекомбинантных препаратов и аналогов человеческого инсулина [4]. Если ранее применение препаратов сопровождалось развитием таких нежелательных явлений, как аллергические реакции, отсутствие эффективности и частые гипогликемии [5], то применение аналогов инсулина практически решило эту проблему [6]. Тем не менее вопрос исследований иммуногенности инсулинов остается открытым в связи с высокой социальной значимостью сахарного диабета (СД) и наличием ряда препарат-специфических проявлений ИО. Данный обзор включает основную информацию по предикторам развития ИО, а также методам доклинического и клинического изучения иммуногенности инсулинов.

Клинические проявления развития ИО на фоне инсулинотерапии

Поскольку инсулин является жизненно необходимым, потеря эффективности экзогенного инсулина или возникновение перекрестной реактивности с эндогенным инсулином вследствие развития ИО являются крайне значимыми с клинической точки зрения. Поскольку выраженный ИО на введение современных аналогов инсулина человека и генно-инженерных человеческих инсулинов встречается достаточно редко, количество наблюдаемых случаев клинических проявлений ИО невелико, появление АТ в большинстве случаев не сопряжено с появлением клинической картины и остается только лабораторной находкой [7].

Тем не менее в случае развития клинической симптоматики ИО на вводимый экзогенный инсулин, помимо возможных неспецифических для инсулина нежелательных явлений (например, реакций гиперчувствительности), появление АТ к инсулину может быть ассоциировано с нарастанием АТ-ассоциированной инсулинорезистентности [8–10], с повышением риска развития гипогликемии, преимущественно в ночное время [8, 9, 11–13], и иногда — с повышением вариабельности гликемии и ухудшением метаболического контроля [14].

Широко используемые конечные точки эффективности (уровень гликированного гемоглобина или среднесуточное значение гликемии) в большинстве случаев оказываются нечувствительны к факту развития ИО [14], поскольку образующиеся АТ связываются с молекулами экзогенного инсулина обратимо. Когда экзогенный инсулин находится в связанном с АТ состоянии, его действие снижается за счет «деактивации» связанных молекул, что ведет к развитию гипергликемии и повышению потребности в инсулине (АТ-ассоциированная инсулинорезистентность). При незначительном изменении рН связь АТ с молекулой инсулина нарушается, и «освобожденные» молекулы инсулина оказываются резервуаром, который не был учтен при расчете дозы очередной инъекции, что в итоге приводит к гипогликемии на фоне избытка активного инсулина [7, 15]. Было показано, что частота развития гипогликемических эпизодов выше у пациентов с развитием ИО по отношению к введению экзогенного инсулина [16].

Таким образом, при повышенной суточной вариабельности гликемии показатель среднесуточной гликемии или уровня гликированного гемоглобина остается нечувствительным к наличию АТ-опосредованных колебаний в действии вводимого инсулина. Несмотря на повышение вариабельности уровня гликемии, в большинстве клинических исследований было показано отсутствие взаимосвязи между наличием микрососудистых осложнений СД и наличием антиинсулиновых АТ [14].

Кроме АТ, связывающих экзогенный инсулин, при развитии ИО на фоне инсулинотерапии могут вырабатываться нейтрализующие АТ, способные также связать молекулы эндогенного инсулина [2, 17, 18], формируя дополнительную АТ-ассоциированную инсулинорезистентность у пациентов с СД.

Возможные негативные последствия развития ИО требуют от производителей БЛП, в т. ч. оригинальных и биоаналогичных инсулинов, изучать иммуногенность разрабатываемых препаратов с целью обеспечения безопасности пациентов. Риск развития ИО может быть обусловлен рядом факторов, связанных как с самим пациентом, так и с характеристиками БЛП [2, 3].

Пациент-ассоциированные факторы, связанные с развитием ИО

Одним из ключевых пациент-ассоциированных факторов, определяющих риск развития ИО у пациента, является его *иммунный статус*: по сравнению с риском развития ИО у здоровых добровольцев, у пациентов с иммунной супрессией риск будет ниже (в т. ч. при иммунной супрессии, вызванной приемом лекарственных препаратов, например, метотрексата), а у пациентов с повышенной иммунной реактивностью (например, при наличии аутоиммунного заболевания) — выше [2].

Так, например, при использовании препаратов инсулина риск развития ИО на экзогенный инсулин у пациентов с СД 1 типа будет выше, чем у пациентов с СД 2 типа, в силу аутоиммунной природы СД 1 типа, при этом при проведении анализа образования АТ будет возможно разделить аутоантитела и антитела к экзогенному инсулину на основании характеристик их связывания с инсулином [19].

Другим пациент-ассоциированным фактором развития ИО является *возраст* пациента. Ранее было показано, что риск развития ИО в ответ на введение инсулина у инсулин-наивных пациентов (т. е. не получавших инсулин ранее) уменьшается на 3% на каждый прожитый год [20], однако механизм, лежащий в основе этого явления, до конца не ясен; на данный момент предполагается, что с возрастом снижается иммунологическая реактивность [7].

Наличие АТ при старте терапии. Пациенты, которые ранее получали любой экзогенный инсулин, могут исходно иметь АТ к инсулину, поэтому при изучении иммуногенности препаратов инсулина всем пациентам обязательно должно проводиться базовое определение наличия антиинсулиновых АТ [2].

Генетический фактор. Некоторые варианты главного комплекса гистосовместимости (HLA) также могут быть ассоциированы с большим риском развития ИО при введении инсулина, однако полученные к настоящему моменту данные противоречивы и относятся преимущественно к животным инсулинам и устаревшим препаратам человеческого инсулина [21–24].

Все эти факторы учитываются при планировании клинических исследований оригинальных инсулинов и исследований сравнительной иммуногенности биосимиляров. Это находит отражение в критериях включения и исключения пациентов, в перечнях разрешенной и запрещенной сопутствующей терапии, при рандомизации и последующем статистическом анализе данных для того, чтобы учесть особенности всех субпопуляций и исключить влияние факторов, связанных с пациентом, на результаты и выводы исследования.

ПРЕПАРАТ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ФАКТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ ИО

Происхождение инсулина и первичная структура молекулы. Вероятность развития ИО при введении бычьего или свиного инсулина значительно выше, чем при введении генно-инженерного человеческого инсулина или аналогов инсулина человека. Выраженность ИО в данном случае определяется величиной различий в структуре молекулы экзогенного и эндогенного инсулина [25]. Переход к человеческим инсулинам и эволюция системы очистки привели к выраженной снижению иммуногенности препаратов инсулина, однако генно-инженерный инсулин человека, хоть и в меньшей степени, чем животные инсулины, способен вызвать ИО при введении [26], вероятнее всего, в силу иных, нежели молекулярная структура, причин (например, вспомогательных компонентов и примесей) [2, 14].

Аналоги инсулина человека в целом обладают иммуногенностью, сопоставимой с таковой генно-инженерного человеческого инсулина [27–30]. Данные не прямых сравнений иммуногенности не позволяют сказать, какие из аналогов инсулина человека являются наиболее иммуногенными: в одном исследовании было показано, что наиболее выраженный ИО развивается при введении инсулинов гларгин и аспарт [31], тогда как данные других клинических исследований опровергают это утверждение [29, 32]. Подобная неоднозначность, вероятнее всего, связана с различиями в методике регистрации образования АТ и будет разрешена с усовершенствованием и применением аналитических методов к единообразию [7].

Примеси с адъювантной активностью. Одним из основных предикторов развития ИО являются производственные примеси микроорганизма-производителя (чаще — бактерии), с помощью которого был произведен инсулин. Эти примеси являются антигенами, на которые реагируют рецепторы антигенпрезентирующих клеток или В-лимфоцитов, что в итоге приводит к образованию АТ [33, 34].

К основным производственным примесям относятся липополисахариды, β-глюкан, флагеллин, ДНК/РНК, фрагменты белков продуцентов (НСП) и др. [34–37]. Следует отметить, что еще 20 лет назад не было четких руководств для оценки данных примесей [38]. С этой точки зрения биосимиляры инсулинов, выпускаемые после оригинальных препаратов, находятся в более выигрышном положении, поскольку в настоящее время для рутинного анализа доступны простые в использовании методы, с помощью которых можно количественно определять низкие уровни примесей, тем самым обеспечивая качество выпускаемых инсулинов [38].

Вспомогательные вещества используются для сохранения конформации молекулы инсулина, препятствуют

деградации белка и применяются для достижения необходимых фармакологических свойств, но при этом они могут влиять на иммуногенность инсулина [2].

Одной из наиболее распространенных модификаций инсулинов является добавление нейтрального протамина Хагедорна (НПХ), представляющего собой белок форели. Добавление НПХ к инсулину приводит к изменению его фармакокинетических свойств путем формирования кристаллов, которые пролонгируют время всасывания инсулина из подкожно-жировой клетчатки. Таким образом, удается получить инсулины средней продолжительности действия и миксы — готовые смеси инсулинов разной продолжительности действия. Подобная технология используется как для человеческих инсулинов (Ринсулин® НПХ, Хумулин® НПХ), так и для аналогов человеческого инсулина (НовоМикс®).

Несмотря на широкое применение, наличие НПХ потенциально может привести к развитию ИО. Например, среди лекарственных препаратов инсулин растворимый, инсулин изофан НПХ и инсулин двухфазный по данному параметру наибольшая иммуногенность ожидается у препарата инсулин изофан НПХ, поскольку в данном ряду он содержит наибольшее количество протамина.

Путь введения, доза и частота введения. Подкожный, внутривенный и ингаляционный пути введения ассоциированы с большим риском развития ИО по сравнению с таковым при внутримышечном или внутривенном (наименее иммуногенном) введении того же БЛП, при этом риск развития ИО повышается с увеличением частоты введения БЛП [2]. Так, например, было показано, что режимы непрерывной подкожной инфузии и множественных инъекций высокоочищенного свиного инсулина ассоциированы с большей выработкой АТ, нежели двукратное введение препарата [39], а ингаляционные инсулины обладают большей иммуногенностью, чем инсулины для подкожного введения [40–43].

Препарат-ассоциированные факторы могут быть модифицированы и до некоторых пределов учтены при производстве препарата инсулина, и именно они могут определять различия в иммуногенности биосимилярного и оригинального препаратов.

ДОКАЗАТЕЛЬСТВО БИОАНАЛОГИЧНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ИНСУЛИНА

Биоаналогичный лекарственный препарат (биоаналог) содержит молекулу с такой же первичной структурой, что и оригинальный БЛП. Однако в связи со способностью белков образовывать вторичные, третичные и четвертичные конформации, а также в связи с особенностями процесса производства БЛП с участием биологических источников вещества доказательство биоаналогичности инсулина, в соответствии с международными нормами и российским законодательством [1, 3], включает в себя не только сравнительное исследование эффективности и безопасности, но и физико-химические тесты (ФХТ), а также оценку биологической активности *in vitro*.

ФХТ при доказательстве биоаналогичности придает особое значение, поскольку, как было показано выше, структура молекулы, примеси и вспомогательные вещества являются препарат-ассоциированными факторами, определяющими иммуногенность, путь и частота введения оригинального препарата и его биоаналога одинаковы,

а влияние пациент-ассоциированных факторов в рандомизированных контролируемых испытаниях полностью нивелируется (становится равно выраженным в группах оригинального и биоаналогичного препаратов).

Роль ФХТ в доказательстве биоаналогичности столь высока, что в определенных случаях допускается не проводить сравнительное исследование иммуногенности оригинального препарата и биоаналога на предрегистрационном этапе [1]. Новый биоаналогичный инсулин допустимо регистрировать на основании сопоставимых профилей примесей и вспомогательных веществ биоаналога и оригинального препарата, а также доказывающих его биоаналогичность физико-химических исследований и доказанной сопоставимой эффективности в *in vitro* фармакодинамических исследованиях и сравнительных исследованиях эффективности с использованием метода гиперинсулинемического эугликемического клэмпа. Эти данные дают достаточную гарантию того, что можно ожидать одинаковую частоту возникновения нежелательных лекарственных реакций, которые опосредуются чрезмерными фармакологическими эффектами (например, гипогликемия) и/или развитием ИО [1].

Перечень ФХТ, проводимых для доказательства биоаналогичности, может незначительно различаться в зависимости от препарата, но эти тесты должны быть взаимодополняющими и ортогональными, т. е. разными методами, направленными на оценку одного и того же показателя, что позволяет его оценить максимально точно и исключить ошибку определения. ФХТ проводятся как на актив-

ной фармацевтической субстанции (в данном случае — самой молекуле инсулина, действующем веществе готовой лекарственной формы препаратов инсулина), так и на готовой лекарственной форме с целью подтверждения отсутствия изменений, связанных с процессом ее производства.

К основным ФХТ относятся определение молекулярной массы методом хромато-масс-спектрометрии, определение аминокислотного состава, определение С- и N-концевых аминокислотных последовательностей, пептидное картирование (идентификация фрагментов молекулы), исследование вторичной структуры методом инфракрасной спектрометрии, подтверждение вторичной структуры методом кругового дихроизма, анализ третичной структуры белка (агрегации) методом аналитического ультрацентрифугирования, подтверждение пространственной структуры методом ядерно-магнитного резонанса, исследование четвертичной структуры белка, определение содержания белков ДНК штамма-производителя инсулина, определение содержания свободного цистеина, изучение посторонних примесей, определение изоэлектрической точки и изучение термической денатурации методом дифференциальной сканирующей калориметрии.

ООО «Герофарм» при создании биоаналогов инсулина проводит все необходимые ФХТ. По результатам ФХТ, проводившихся для сравнения препаратов Ринсулин® Р, Ринсулин® НПХ, Ринсулин® Микс 30/70, РинЛиз, РинЛиз Микс 25 и РинГлар с соответствующими им оригинальными препаратами, были доказаны идентичные физико-химические свойства биоаналогов.



ГЕРОФАРМ

**Национальный производитель
биотехнологических препаратов,
обеспечивающий лекарственную
безопасность России**



2 ПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ
ПЛОЩАДКИ



СОБСТВЕННЫЙ
R&D ЦЕНТР



>15 ПРЕПАРАТОВ
В РАЗРАБОТКЕ



>10 ПРЕПАРАТОВ
В ПОРТФЕЛЕ

ГЕРОФАРМ занимается выпуском лекарственных средств по полному циклу, инвестирует в технологическое развитие и создание современной фармацевтической инфраструктуры.

 geropharm

 www.geropharm.ru

 inform@geropharm.ru

Таблица 1. Характеристика сравнительных исследований иммуногенности биоаналогов ООО «Герофарм» с соответствующими оригинальными препаратами инсулинов

Параметр	Ринсулин® НПХ и Хумулин® НПХ	РинЛиз Микс 25 и Хумалог® Микс 25	РинГлар и Лантус® СолоСтар®
Тип СД	СД 2 типа	СД 2 типа	СД 1 типа
Предшествующая терапия инсулином	Инсулин-наивные и получавшие инсулин ранее	Инсулин-наивные и получавшие инсулин ранее	Получавшие инсулин ранее (не менее 1 года)
Наличие АТ к инсулину на скрининге	С АТ и без АТ	Без АТ	С АТ и без АТ
Продолжительность исследования для пациента	Этап титрации 4 нед. Этап лечения 24 нед. Общая экспозиция 28 нед.	Этап титрации 4 нед. Этап лечения 26 нед. Общая экспозиция 30 нед.	Этап титрации 4 нед. Этап лечения 22 нед. Общая экспозиция 26 нед.
Режим введения исследуемых препаратов	2 р./сут	2 р./сут	1 р./сут
Количество центров	14	18	14
Количество пациентов	201	210	180
Конечные точки иммуногенности	Концентрация АТ к инсулину человека и изменение показателя по сравнению с исходными величинами на 12-й и 24-й нед. лечения	Частота возникновения ИО (на основании определения концентрации АТ к инсулину на 26-й нед. лечения)	Частота возникновения ИО (на основании определения концентрации АТ к инсулину на 26-й нед. лечения)
Дополнительный анализ иммуногенности	Доля пациентов по группам, у которых были достигнуты критерии ИО: 1. Появление любого уровня АТ (для пациентов без АТ на скрининге). 2. Увеличение концентрации АТ на 30% и более для пациентов с АТ на скрининге	Сравнение средних значений концентрации АТ к инсулину в исследуемых группах. Анализ динамики концентрации АТ к инсулину в ходе исследования. Доля пациентов, у которых зарегистрировано нарастание титра АТ к инсулину >10 Ед/мл	Сравнение средних значений концентрации АТ к инсулину в исследуемых группах. Анализ динамики концентрации АТ к инсулину в ходе исследования. Доля пациентов, у которых зарегистрировано нарастание титра АТ к инсулину >10 Ед/мл

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ИММУНОГЕННОСТИ БИОАНАЛОГОВ ИНСУЛИНОВ

Несмотря на возможность не проводить сравнительные исследования иммуногенности на предрегистрационном этапе и перенести их на пострегистрационный период, ООО «Герофарм» было принято решение об их проведении до регистрации препаратов. На момент написания данного обзора сравнительные исследования иммуногенности завершены (Ринсулин® НПХ и Хумулин® НПХ) или завершаются (РинЛиз Микс 25 и Хумалог® Микс 25; РинГлар и Лантус® СолоСтар®); предоставление в Минздрав РФ отчета о проведении клинического исследования для препаратов РинЛиз Микс 25 и РинГлар планируется на май — июнь 2019 г.

Основной целью сравнительных исследований иммуногенности является демонстрация того, что иммуногенность биоаналога не превышает таковую у оригинального БЛП. Назначение препаратов в течение 6 мес. является достаточным, поскольку ИО на введение экзогенного инсулина развивается в меньшие сроки [1]. В связи с тем, что развитие ИО при лечении генно-инженерными инсулинами человека или аналогами человеческого инсулина происходит достаточно редко, актуальные регуляторные нормы не требуют достигать высокой мощности исследования (за счет набора тысяч пациентов в каждую группу) [1], и для расчета размера выборки как в России, так и в мире обычно используются данные ожидаемой сравнительной эффективности препаратов [44, 45].

Сравнительные исследования иммуногенности инсулинов планируются таким образом, чтобы пациент-ассоциированные факторы иммуногенности не искажали интерпретацию результатов и чтобы при проведении анализа данных была возможность изучить потенциальное влияние антиинсулиновых АТ (при их обнаружении) на контроль гликемии, потреб-

ность в инсулине и безопасность, особенно на развитие местных и системных реакций гиперчувствительности.

Важное место в исследовании иммуногенности занимает определение АТ, обладающих нейтрализующей активностью, поскольку именно они влияют на эффективность и безопасность лекарственного препарата. В случае инсулинов, как и большинства БЛП, определение нейтрализующих АТ проводится с использованием *in vitro* модели, характеризующей механизм фармакологического действия препарата. Для инсулина это активация инсулинового рецептора. Наличие нейтрализующих АТ снижает степень активации рецептора, что регистрируется как критерий развития у пациента ИО.

В таблице 1 представлена информация о проведенных ООО «Герофарм» сравнительных исследованиях иммуногенности биоаналогов и соответствующих оригинальных препаратов инсулина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в связи с отказом от использования инсулинов, полученных от животных, иммуногенный потенциал инсулинов главным образом обусловлен показателями качества препаратов, определяемых на физико-химических и доклинических стадиях изучения. Современные методы анализа и очистки БЛП позволяют практически полностью исключить различия в способности формирования АТ между оригинальным и воспроизведенным препаратами. Окончательное подтверждение отсутствия данных различий получается в ходе проведения клинических исследований иммуногенности.

Конфликт интересов: Бабенко А.Ю. заявляет об отсутствии конфликта интересов. Мосикян А.А. и Макаренко И.Е. являются сотрудниками ООО «Герофарм».

Литература

1. Решение № 89 от 3 ноября 2016 года «Об утверждении правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза», глава 15.7 «Доклиническая и клиническая разработка биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов, содержащих рекомбинантный инсулин и аналоги инсулина» [Resolution No. 89 of November 3, 2016 On Approval of the Rules for Conducting Studies of Biologicals in the Eurasian Economic Union, Chapter 15.7 Preclinical and clinical development of bioanalogous (biosimilar) medicinal products containing recombinant insulin and insulin analogues].
2. Food and Drug Administration. Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products; 2014.
3. European medicines agency. Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins; 2017.
4. Tibaldi J.M. Evolution of insulin: from human to analog. *Am J Med.* 2014;127(10 Suppl): S25–S38.
5. Kahn C.R., Rosenthal A.S. Immunologic reactions to insulin: insulin allergy, insulin resistance, and the autoimmune insulin syndrome. *Diabetes care.* 1979;2(3):283–295.
6. Poon K., King A.B. Glargine and detemir: safety and efficacy profiles of the long-acting basal insulin analogs. *Drug Healthc Patient Saf.* 2010;2:213–223.
7. Hu X., Chen F. Exogenous insulin antibody syndrome (EIAS): a clinical syndrome associated with insulin antibodies induced by exogenous insulin in diabetic patients. *Endocr Connect.* 2018;7(1): R47–R55.
8. Ishizuka T., Ogawa S., Mori T. et al. Characteristics of the antibodies of two patients who developed daytime hyperglycemia and morning hypoglycemia because of insulin antibodies. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;84(2): e21–e23.
9. Hu X., Ma X., Wang X. et al. Insulin antibodies in patients with type 2 diabetic receiving recombinant human insulin injection: a report of 12 cases. *Ann Endocrinol (Paris).* 2015;76(6):694–697.
10. Lahtela J.T., Knap M., Paul R. et al. Severe antibody-mediated human insulin resistance: successful treatment with the insulin analog lispro. *A case report. Diabetes Care* 1997;20(1):71–73.
11. Zhao T.Y., Li F., Xiong Z.Y. Frequent reoccurrence of hypoglycemia in a type 2 diabetic patient with insulin antibodies. *Mol Diagn Ther.* 2010;14(4):237–241.
12. Itoh A., Saisho Y., Mitsuishi M. et al. Insulin glulisine may ameliorate nocturnal hypoglycemia related to insulin antibody — a case report. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;94(2): e53–e55.
13. Koyama R., Nakanishi K., Kato M. et al. Hypoglycemia and hyperglycemia due to insulin antibodies against therapeutic human insulin: treatment with double filtration plasmapheresis and prednisolone. *Am J Med Sci.* 2005;329(5):259–264.
14. Fineberg S.E., Kawabata T.T., Finco-Kent D. et al. Immunological responses to exogenous insulin. *Endocr Rev.* 2007;28(6):625–652.
15. Radermecker R.P., Renard E., Scheen A.J. Circulating insulin antibodies: influence of continuous subcutaneous or intraperitoneal insulin infusion, and impact on glucose control. *Diabetes Metab Res Rev.* 2009;25(6):491–501.
16. Li F., Wu Z., Chi Q. et al. Study about the immunogenicity of recombinant human insulin in treatment of type 2 diabetes mellitus. *Chinese Journal of Clinicians.* 2013;7:9081–9085.
17. Macdougall I.C., Roger S.D., de Francisco A. et al. Antibody-mediated pure red cell aplasia in chronic kidney disease patients receiving erythropoiesis-stimulating agents: new insights. *Kidney Int.* 2012;81(8):727–732.
18. Seidl A., Hainzl O., Richter M. et al. Tungsten-induced denaturation and aggregation of epoetin alfa during primary packaging as a cause of immunogenicity. *Pharm Res.* 2012;29(6):1454–1467.
19. Jaeger C., Winter S., Eckhard M. et al. Binding characteristics and crossreactivity of insulin autoantibodies and insulin antibodies directed to three different insulin molecules. *Acta Diabetol.* 2008;45(3):191–194.
20. Fineberg N., Fineberg S., Galloway J. Does age at initiation of insulin therapy determine who will develop an immune response. *Diabetes.* 1992;41(1):191A.
21. Scherthaner G., Borkenstein M., Fink M. et al. Immunogenicity of human insulin (Novo) or pork monocomponent insulin in HLA-DR-typed insulin-dependent diabetic individuals. *Diabetes Care.* 1983;6(1):43–48.
22. Kahn C.R., Mann D., Rosenthal A.S. et al. The immune response to insulin in man. Interaction of HLA alloantigens and the development of the immune response. *Diabetes.* 1982;31(8 Pt 1):716–723.
23. Reeves W.G., Gelsthorpe K., Van der Minne P. et al. HLA phenotype and insulin antibody production. *Clin Exp Immunol.* 1984;57(2):443–448.
24. Asplin C.M., Dornan T.L., Raghu P.K. et al. The antibody response to insulin therapy. A prospective study in HLA-typed insulin-dependent diabetic subjects. *Diabetes.* 1984;33(10):966–969.
25. Oak S., Phan T.H., Gilliam L.K. et al. Animal insulin therapy induces a biased insulin antibody response that persists for years after introduction of human insulin. *Acta Diabetol.* 2010;47(2):131–135.
26. Sauerborn M., Brinks V., Jiskoot W., Schellekens H. Immunological mechanism underlying the immune response to recombinant human protein therapeutics. *Trends Pharmacol Sci.* 2010;31(2):53–59.
27. Dailey G., Rosenstock J., Moses R.G., Ways K. Insulin glulisine provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(10):2363–2368.
28. Fineberg S.E., Huang J., Brunelle R. et al. Effect of long-term exposure to insulin lispro on the induction of antibody response in patients with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(1):89–96.
29. Lindholm A., Jensen L.B., Home P.D. et al. Immune responses to insulin aspart and biphasic insulin aspart in people with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25(5):876–882.
30. Mianowska B., Szadkowska A., Pietrzak I. et al. Immunogenicity of different brands of human insulin and rapid-acting insulin analogs in insulin-naïve children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2011;12(2):78–84.
31. Hattori N., Duhita M.R., Mukai A. et al. Development of insulin antibodies and changes in titers over a long-term period in patients with type 2 diabetes. *Clin Chim Acta.* 2014;433:135–138.
32. Pieber T.R., Eugene-Jolchine I., Derobert E. Efficacy and safety of HOE 901 versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes. The European Study Group of HOE 901 in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23(2):157–162.
33. Iwasaki A., Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science.* 2010;327(5963):291–295.
34. Verthelyi D., Wang V. Trace levels of innate immune response modulating impurities (IRMI) synergize to break tolerance to therapeutic proteins. *PLoS One.* 2010;5(12): e15252.
35. Rhee E.G., Blattman J.N., Kasturi S.P. et al. Multiple innate immune pathways contribute to the immunogenicity of recombinant adenovirus vaccine vectors. *J Virol.* 2011;85(1):315–323.
36. Eon-Duval A., Broly H., Gleixner R. Quality attributes of recombinant therapeutic proteins: an assessment of impact on safety and efficacy as part of a quality by design development approach. *Biotechnol Prog.* 2012;28(3):608–622.
37. Kwissa M., Nakaya H.I., Oluoch H. et al. Distinct TLR adjuvants differentially stimulate systemic and local innate immune responses in nonhuman primates. *Blood.* 2012;119(9):2044–2055.
38. Tscheliessnig A.L., Konrath J., Bates R. et al. Host cell protein analysis in therapeutic protein bioprocessing—methods and applications. *Biotechnol J.* 2013;8(6):655–670.
39. Dahl-Jorgensen K., Torjesen P., Hanssen K.F. et al. Increase in insulin antibodies during continuous subcutaneous insulin infusion and multiple-injection therapy in contrast to conventional treatment. *Diabetes.* 1987;36(1):1–5.
40. Heise T., Bott S., Tusek C. et al. The effect of insulin antibodies on the metabolic action of inhaled and subcutaneous insulin: a prospective randomized pharmacodynamic study. *Diabetes Care.* 2005;28(9):2161–2169.
41. Hermansen K., Ronnema T., Petersen A.H. et al. Intensive therapy with inhaled insulin via the AERx insulin diabetes management system: a 12-week proof-of-concept trial in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(1):162–167.
42. Ang E., Lawrence M.K., Heilmann C.R. et al. Safety and efficacy of AIR inhaled insulin compared with subcutaneous insulin in patients having diabetes and asthma: a 12-month, randomized, noninferiority trial. *Diabetes Technol Ther.* 2009;11 (2): S35–S44.
43. Garg S.K., Mathieu C., Rais N. et al. Two-year efficacy and safety of AIR inhaled insulin in patients with type 1 diabetes: an open-label randomized controlled trial. *Diabetes Technol Ther.* 2009;11(2): S5–S16.
44. Blevins T.C., Barve A., Sun B., Ankersen M. Efficacy and safety of MYL-1501D vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes after 52 weeks: Results of the INSTRIDE 1 phase III study. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(8):1944–1950.
45. Blevins T.C., Barve A., Sun B. et al. Efficacy and safety of MYL-1501D versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes after 24 weeks: Results of the phase III INSTRIDE 2 study. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(1):129–135.

Возможности комбинированной сахароснижающей терапии у пожилых лиц с сахарным диабетом 2 типа

К.м.н. Е.Н. Дудинская

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

РЕЗЮМЕ

Инсулинорезистентность (ИР) — основная причина развития сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа). В основе ИР лежит нарушение биологического ответа тканей на воздействие инсулина — гормона, регулирующего метаболический обмен углеводов, жиров, белков и митогенные процессы. При СД 2 типа в связи с ИР происходит компенсаторное увеличение секреции инсулина — так называемая базальная гиперинсулинемия, запускающая каскад метаболических нарушений. Хроническая гиперинсулинемия уменьшает число рецепторов, чувствительных к инсулину, на клетках-мишенях, в результате чего ИР усиливается. При выборе медикаментозной терапии СД 2 типа, направленной на снижение ИР, у пожилых лиц необходимо руководствоваться не только эффективностью препарата, но и его безопасностью и хорошей переносимостью, при этом возраст как таковой не является противопоказанием к применению каких-либо лекарственных препаратов. В качестве нового препарата с уникальным механизмом действия для лечения СД 2 типа в составе комплексной терапии с другими пероральными сахароснижающими препаратами может рассматриваться Субетта.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, сахароснижающие препараты, релиз-активность, Субетта.

Для цитирования: Дудинская Е.Н. Возможности комбинированной сахароснижающей терапии у пожилых лиц с сахарным диабетом 2 типа. РМЖ. 2019;4:38–43.

ABSTRACT

Opportunities for combined glucose-lowering therapy in the elderly with type 2 diabetes mellitus

E.N. Dudinskaya

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Insulin resistance (IR) is the main cause of type 2 diabetes mellitus (DM 2) development. The IR basis is a biological response violation of tissues to insulin — a hormone that regulates the metabolism of carbohydrates, fats, proteins, and mitogenic processes. In DM 2, a compensatory increase in insulin secretion (the so-called basal hyperinsulinemia) triggers a cascade of metabolic disorders in connection with IR. Chronic hyperinsulinemia reduces the number of insulin-sensitive receptors on target cells, resulting in increased IR. When choosing drug therapy for DM 2, aimed at reducing IR in the elderly, one should be guided not only by the drug effectiveness but also by its safety and good tolerability. Whereas age itself is not a contraindication to the use of any drugs. Subetta can be considered as a new drug with a unique mechanism of action for the DM 2 treatment as part of complex therapy with other oral hypoglycemic drugs.

Keywords: diabetes mellitus, insulin resistance, hyperinsulinemia, hypoglycemic drugs, release activity, Subetta.

For citation: Dudinskaya E.N. Opportunities for combined glucose-lowering therapy in the elderly with type 2 diabetes mellitus. RMJ. 2019;4:38–43.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Сахарный диабет (СД) является актуальной медико-социальной проблемой современного мира. Распространенность этого заболевания превышает ожидаемые прогнозы, и на данный момент Международная диабетическая федерация (IDF) характеризует СД как эпидемию [1].

Согласно данным IDF 2017 г. около 425 млн взрослых людей в возрасте 20–79 лет страдают диабетом во всем мире, число больных СД среди лиц старше 65 лет составляет более 120 млн [1].

В России, по данным Федерального регистра СД на 31 декабря 2016 г., зарегистрировано 4,348 млн больных СД, что составляет 2,97% всего населения страны, из них 92% (4 млн) — с СД 2 типа [2].

Высокий уровень смертности у больных СД 2 типа связан с сердечно-сосудистой патологией [3]. До 80% пациентов с СД 2 типа умирают от сердечно-сосудистых заболева-

ний (ССЗ), прежде всего от инфаркта миокарда и инсульта, распространенность которых у лиц с СД 2 типа в 2–4 раза превышает таковую среди лиц без СД [4].

ПАТОГЕНЕЗ СД 2 ТИПА

Известно, что в патогенезе СД 2 типа и его осложнений основное место принадлежит инсулиновой резистентности (ИР), которая также является одним из ведущих факторов патогенеза возраст-ассоциированной патологии, обуславливающей ускоренное старение организма [5]. Она тесно связана с сердечно-сосудистыми факторами риска, такими как гипертония и дислипидемия, вносящими существенный вклад в развитие ССЗ.

Но ИР сама по себе, вне зависимости от других факторов риска, увеличивает риск развития атеросклеротических изменений сосудистой стенки посредством ряда меха-

низмов, не связанных с метаболизмом глюкозы. В первую очередь это происходит за счет активации фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) в эндотелиальных клетках, что приводит к развитию осложнений посредством снижения нормального ингибиторного влияния оксида азота на пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистого русла, адгезию тромбоцитов, вазоконстрикцию или развитие гипертензии. Во-вторых, гиперинсулинемия и ИР могут также увеличивать риск атеросклероза вследствие развития и ухудшения дислипидемии с повышением концентрации триглицеридов, аполипопротеина В и снижением содержания антиатерогенных липопротеидов высокой плотности [6]. Гиперинсулинемия в условиях ИР способствует протромботическому состоянию, может привести к нарушению антитромботических свойств эндотелия и стать причиной возраст-ассоциированных ССЗ [7].

Инсулин сам по себе в изолированном виде внутрь клеток проникать не может. Он воздействует на инсулиновые рецепторы на поверхности клеток инсулин-зависимых тканей. Их концентрация может достигать 20 000 на клетку. Инсулиновый рецептор — это крупный белок, который состоит из двух α - и двух β -субъединиц. По механизму действия рецептор инсулина является тирозиновой протеинкиназой, фосфорилирующей белки по ОН-группам тирозина.

В отсутствие инсулина инсулиновые рецепторы не проявляют тирозинкиназной активности. Присоединение инсулина к центру связывания на α -субъединицах активирует β -субъединицу, после чего она приобретает способность фосфорилировать другие внутриклеточные белки. Ключевой белок, фосфорилируемый тирозиновой протеинкиназой, — субстрат инсулинового рецептора-1 (СИР-1). Его активация и дезактивация обусловлены тем, фосфорилирование каких остатков происходит — тирозина или серина. Инсулин фосфорилирует тирозин в СИР-1 и тем самым активирует ферменты и белки, участвующие в регуляции клеточных процессов. В отличие от этого фосфорилирование серина в СИР-1 под действием сериновых киназ (наблюдается при воспалении) дезактивирует и тем самым блокирует сигнальный путь инсулина [8].

В клетке можно выделить два основных сигнальных пути инсулина (рис. 1).

Путь PI3K в большей степени отвечает за метаболическое действие инсулина (захват глюкозы и подавление глюконеогенеза). Он участвует в регуляции работы генов, связанных с долголетием. Путь митоген-активирующих протеинкиназ (МАРК) регулирует экспрессию генов, контролирующих рост и дифференциацию клетки. Важным отличием между этими путями является их чувствительность к трансформациям СИР-1 и возникающей в результате этого ИР. Если первый путь блокируется в условиях ИР, то второй путь не зависит от чувствительности рецептора к инсулину и продолжает функционировать в условиях ИР, стимулируя пролиферацию и миграцию ГМК и вызывая протромботическое состояние. Компенсаторная гиперинсулинемия, сопровождающая ИР, сдвигает равновесие сигнальных путей в сторону митогенного действия, что способствует ускоренному развитию атеросклероза [9].

С возрастом наблюдается усиление ИР, чем и объясняется большая заболеваемость СД 2 типа по мере старения. Это обусловлено некоторыми физиологическими особенностями углеводного обмена. У здоровых людей с возрастом происходит постепенное незначительное снижение чувствительности тканей к инсулину по мере старения организма, а после 45–50 лет происходит постепенное снижение толерантности к углеводам, гликемия натощак возрастает на 0,055 ммоль/л (1 мг%), а постпрандиальная гликемия увеличивается на 0,5 ммоль/л (10 мг%) [10]. У лиц пожилого и старческого возраста с СД 2 типа существуют дополнительные факторы, способствующие росту ИР: употребление в пищу более калорийной пищи, полуфабрикатов, проблемы с пережевыванием пищи, снижение физической активности, прием лекарственных препаратов, негативно влияющих на метаболизм. Снижение мышечной массы и ее силы, развитие саркопении, а иногда и саркопенического ожирения играют значительную роль в развитии ИР, и наоборот — ИР является одной из ведущих причин развития саркопении и синдрома старческой астении («хрупкости») [11].

Некоторые эпидемиологические исследования указывают на взаимосвязь между СД, ИР и развитием деменции

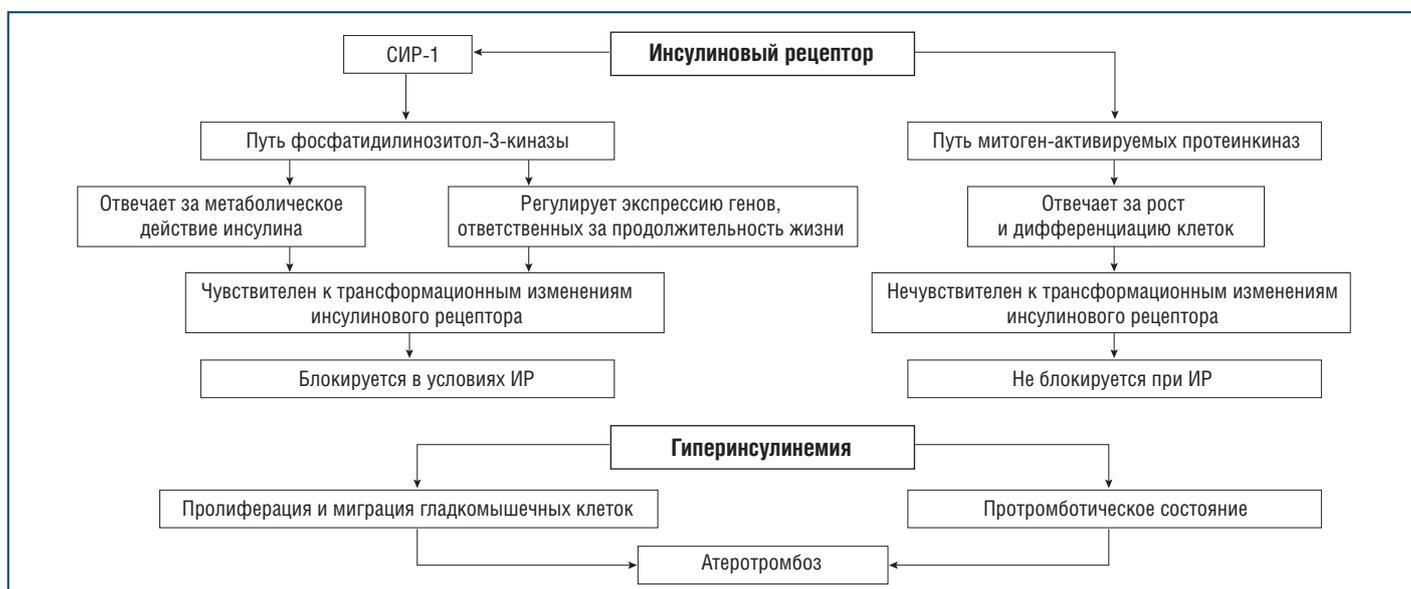


Рис. 1. Сигнальные пути инсулина и его влияние на формирование атеротромбоза

и болезни Альцгеймера (БА) среди пожилых лиц. Одним из новаторских является Роттердамское исследование [12], в котором показано увеличение риска БА при наличии СД 2 типа почти в 2 раза. Предполагается, что основную роль в нарушении когнитивных функций играют глюкозотоксичность, ИР, усиление окислительного стресса, хронического воспаления и, как следствие, возникновение сосудистых изменений [13, 14]. Существующие данные свидетельствуют о том, что БА тесно связана с нарушениями как сигнального пути инсулина, так и метаболизма глюкозы в головном мозге, что побуждает некоторых исследователей называть БА «СД 3 типа» или «инсулинорезистентным состоянием мозга» [15]. Кроме того, когнитивные нарушения создают серьезные препятствия в лечении СД 2 типа, затрудняя комплаентность и достижение оптимального контроля [16].

Терапия СД 2 типа

При выборе медикаментозной терапии СД 2 типа, направленной на снижение ИР у пожилых лиц, необходимо руководствоваться не только эффективностью препарата, но и его безопасностью и хорошей переносимостью, при этом возраст как таковой не является противопоказанием к применению каких-либо лекарственных препаратов.

В настоящее время *метформин* остается препаратом выбора для лечения СД 2 типа у пожилых лиц ввиду его эффективности, низкого риска гипогликемии и отсутствия влияния на массу тела. Он также имеет кардиопротективное действие: эпидемиологический анализ 10 559 пожилых участников (60–80 лет) в исследовании Reduction of Atherothrombosis of Continued Health (REACH) показал общее снижение 2-летней смертности людей с атеротромбозом, получавших метформин, по сравнению с пациентами, не принимавшими препарат [17]. Имеются исследования, доказывающие, что метформин снижает риск появления синдрома старческой астении у пожилых людей с СД 2 типа и заболеваемости некоторыми видами рака, что, очевидно, связано со способностью метформина воздействовать на выраженность окислительного стресса, клеточного и репликативного старения [18].

Старт сахароснижающей терапии предпочтительнее начинать с монотерапии одним лекарственным средством (в большинстве своем метформином) с учетом риска гипогликемии, переносимости препарата, выявления возможных побочных эффектов. Однако в большинстве случаев монотерапия метформином в пожилом возрасте недостаточно эффективна, и зачастую даже старт терапии СД необходимо начинать с комплексной терапии [10]. Также к комплексной двойной или даже тройной сахароснижающей терапии прибегают вследствие неудовлетворительного контроля гликемии и недостижения индивидуальных целей лечения диабета на фоне монотерапии метформином.

Однако у пожилых лиц чаще наблюдаются побочные эффекты метформина: желудочно-кишечные расстройства, дефицит витамина В₁₂, усугубляющий анемические состояния, когнитивные нарушения и полинейропатия, а также изменение вкусовых ощущений, что может стать существенной проблемой и увеличить риск развития мальнутриции. Использование метформина также ограничивается нарушением функции почек: в руководствах Российской ассоциации эндокринологов разрешено применение метформина при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 45 мл/мин, а большинство европейских руководств рекомендуют

избегать приема метформина при СКФ менее 30 мл/мин и уменьшать его дозу при СКФ менее 45 мл/мин [19]. Следует помнить о том, что применение метформина ограничено при любых гипоксических состояниях (анемия, дыхательная недостаточность), при планировании рентгенконтрастных исследований (чрескожное коронарное вмешательство, рентгенконтрастная инструментальная диагностика и т. п.).

В отношении другой группы инсулинорезистентных — *тиазолидиндионов* имеются данные о серьезных побочных эффектах, ограничивающих их применение в пожилом и старческом возрасте. Основные нежелательные эффекты — это задержка жидкости и влияние на массу тела, повышение риска застойной сердечной недостаточности. Длительное применение тиазолидиндионов приводило к увеличению риска переломов у пожилых женщин. Именно поэтому у пожилых лиц их использование очень ограничено и возможно лишь при низком риске сердечной недостаточности и отсутствии остеопороза или риска падений [20].

Известно, что комбинированные схемы гипогликемической терапии наиболее эффективны за счет влияния на разные звенья патогенеза. Но, несмотря на десятки наименований лекарственных средств в арсенале современного эндокринолога, до сих пор существует дефицит препаратов, способных увеличивать инсулиночувствительность.

В качестве современного фармакотерапевтического подхода к лечению СД 2 типа, влияющего на ИР, может быть рассмотрено включение препарата **Субетта** на ранних этапах лечения СД 2 типа в составе комплексной терапии.

Субетта — оригинальный отечественный лекарственный препарат для терапии больных СД в составе комплексной терапии при наличии резистентности к инсулину. В основе производства препарата лежит технология высоких разведений антител, которые способны оказывать релиз-активное специфическое воздействие на молекулы-мишени в организме, модифицируя их физико-химические свойства и изменяя характер протекания биологических процессов [21].

Субетта — комплексный препарат, действующим веществом которого являются афинно очищенные антитела к β -субъединице рецептора инсулина (анти- β IR) и антитела к эндотелиальной NO-синтазе (анти-eNOS) в релиз-активной форме. Субетта рассматривается как препарат, оказывающий прямое воздействие на начальные звенья сигнального пути ИР за счет модификации своей мишени [22].

На модели спонтанного СД 2 типа с использованием крыс Goto-Kakizaki было доказано антидиабетическое действие препарата Субетта, проявляющееся в уменьшении концентрации глюкозы плазмы, повышении чувствительности периферических тканей к глюкозе по сравнению с таковыми в контрольной группе [23]. При этом гипогликемический эффект Субетты в основном обусловлен эффектом одного из ее активных компонентов, а именно за счет анти- β IR в релиз-активной форме.

При совместном применении компонентов в составе препарата Субетта наблюдается синергическое влияние на чувствительность соматических клеток к инсулину — за счет неспецифической NO-зависимой активации внутриклеточной трансдукции сигнала от рецептора инсулина [22].

С учетом того, что утилизация глюкозы в организме осуществляется в основном за счет работы глюкозного транспортера GLUT-4 в мышечной ткани, было проведено исследование *in vitro* для получения данных о механизме действия препарата Субетта [24]. Для оценки изменения чувствительности миоцитов человека к инсулину были использованы

in vitro дифференцированные мышечные клетки человека на 5-е сут после дифференцировки. Показано, что добавление препарата Субетта к раствору инсулина (10 нМ) повышало инсулин-индуцированный захват глюкозы миоцитами на 43%, в то время как добавление плацебо не оказывало влияния. Обращает на себя внимание тот факт, что захват глюкозы миоцитами под действием препарата Субетта и инсулина в концентрации 10 нМ был сопоставим с захватом глюкозы под действием инсулина в концентрации 300 нМ.

Влияние Субетты на сигнальный внутриклеточный путь рецептора инсулина изучали поэтапно. На первом этапе *in vitro* оценивали способность препарата влиять на секрецию адипонектина — гормона, играющего важную роль в развитии СД 2 типа. Установлено, что инкубация зрелых адипоцитов человека вместе с препаратом Субетта приводит к статистически значимому увеличению концентрации адипонектина в культуральной среде по сравнению с таковым в контрольной группе и препаратом росиглитазон [25]. Отсутствие инсулина в культуральной среде позволило предположить, что одним из механизмов действия Субетты является прямое влияние на β -субъединицу рецептора инсулина зрелых адипоцитов, вызывающее активацию его сигнальных путей.

Это предположение нашло подтверждение в другом исследовании *in vitro*, в рамках которого было показано, что в культуральной среде, не содержащей инсулин, Субетта увеличивает соотношение количества фосфорилированных форм β -субъединиц рецепторов инсулина к количеству общих форм [26].

Исходя из вышеизложенных данных, можно предположить, что Субетта путем прямого влияния на β -субъединицу рецептора инсулина активирует его самостоятельно и усиливает чувствительность рецептора к действию инсулина. Результатом активации рецептора под действием Субетты является транслокация переносчика глюкозы GLUT-4 из цитозоля в клеточную мембрану, а следовательно, увеличение утилизации глюкозы клетками ткани.

Оптимистичные результаты доклинических исследований создали предпосылки для проведения клинических испытаний с целью оценки эффективности и безопасности применения препарата Субетта.

Эффективность и безопасность применения препарата Субетта в составе комплексной терапии СД 1 типа была изучена в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, соответствующем стандартам доказательной медицины.

При анализе данных были учтены результаты всех 144 пациентов с недостаточным гликемическим контролем на фоне инсулинотерапии в базис-болюсном режиме, получавших дополнительную терапию Субеттой или плацебо (по 72 пациента в обеих группах). В течение 36 нед. фиксировались показатели углеводного обмена, дозы базального инсулина, а также число эпизодов гипогликемии. Результаты исследования показали, что добавление Субетты к инсулинотерапии улучшает контроль гликемии без повышения общей частоты эпизодов гипогликемии и без увеличения доз инсулина, способствует достижению целевых значений гликемии у пациентов [27].

В российской неинтервенционной ретроспективной наблюдательной программе по изучению применения препарата Субетта в комплексном лечении пациентов с СД 1 и 2 типов в условиях реальной клинической практики было продемонстрировано значимое снижение уровня гликированного гемоглобина как в группе пациентов с СД 1 типа, так

Резистентность к инсулину? Новое решение известной проблемы!

Новый препарат с уникальным механизмом действия для лечения сахарного диабета в составе комплексной терапии



Работает на уровне рецепторов инсулина¹



Повышает эффективность гипогликемической терапии¹



Оказывает эндотелиопротективное действие¹



Снижает риск развития побочных эффектов инсулинотерапии¹



materia  medica

ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ»,
127473, Россия, Москва, 3-й Самотечный пер., д.9
Тел./факс: 8 (495) 684-43-33, www.materiamedica.ru

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
1. инструкция по медицинскому применению
препарата Субетта РУ ЛСР-007376/10 реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

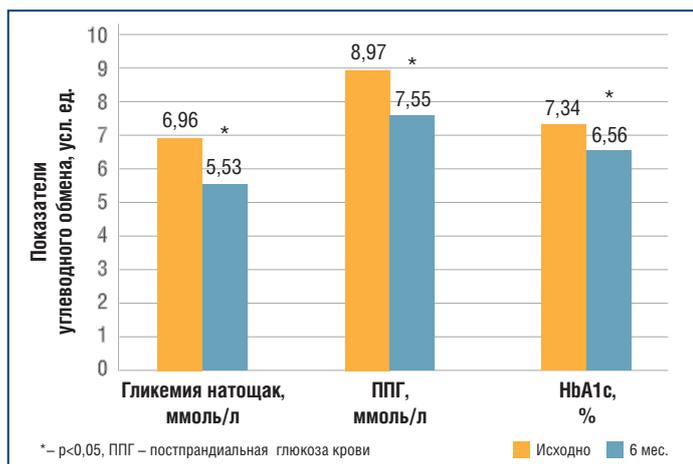


Рис. 2. Влияние комбинированной терапии компонентом препарата Субетта и метформинном на параметры углеводного обмена

и в группе пациентов с СД 2 типа по сравнению с исходными значениями; на 1,07% снизился уровень гликированного гемоглобина к 12-й нед. у пациентов с СД 1 типа и на 1,13% у пациентов с СД 2 типа. Наряду с высоким профилем эффективности в наблюдательной программе была продемонстрирована безопасность препарата Субетта. За исследуемый период не было отмечено нежелательных явлений, определенно или достоверно связанных с препаратом, не зарегистрировано случаев взаимодействия с лекарственными препаратами и не выявлено эпизодов гипогликемий [28].

Эффективность режима лечения с применением метформина и компонента препарата Субетта — анти-βIR (антитела к С-концевому фрагменту β-субъединицы рецептора инсулина) была показана в открытом рандомизированном клиническом исследовании в параллельных группах с участием 63 пациентов с СД 2 типа и индексом массы тела более 25. Эффективность проводимой терапии оценивали на основании определения концентрации глюкозы натощак, уровня постпрандиальной глюкозы, уровня глюкозы перед сном и уровня гликированного гемоглобина до и через 6 мес. после лечения.

Добавление компонента препарата Субетта к метформину привело к достоверному снижению всех показателей углеводного обмена. Через 6 мес. терапии показано значительное снижение на 20,47% уровня гликемии натощак, на 16,41% — уровня глюкозы крови перед сном, на 15,83% — уровня постпрандиальной глюкозы крови, на 0,78% — уровня гликированного гемоглобина (рис. 2).

Таким образом, комбинация метформина и компонента препарата Субетта продемонстрировала эффективное влияние на углеводный обмен у пациентов с СД 2 типа. Вероятно, за счет механизма действия обоих препаратов, связанного с увеличением инсулиночувствительности, возникает синергия гипогликемических эффектов препаратов [29].

С учетом того факта, что современная фармакотерапия должна быть не только высокоэффективной, но и ориентированной на поддержание оптимального уровня качества жизни, было проведено исследование с участием 105 человек с СД 2 типа, целью которого явилась оценка качества жизни пациентов до и после 12 нед. терапии СД 2 типа с включением компонента препарата Субетта.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что включение компонента препарата Субетта в комплексное лечение больных СД 2 позволило достигнуть значительно-

го (на 39,48%) улучшения качества жизни пациентов, что является весомым аргументом в пользу добавления компонента препарата Субетта к пероральным сахароснижающим препаратам для наиболее эффективной фармакотерапии СД 2 типа [30].

Согласно данным проведенного метаанализа около 60% пациентов с СД 2 типа имеют неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) [31]. Наличие ИР как общего патогенетического механизма развития этих двух заболеваний создало предпосылки для проведения сравнительного исследования эффективности 2 схем терапии СД 2 типа у пациентов с НАЖБП с целью оценки влияния препарата на инсулиночувствительность. В исследовании приняли участие 60 пациентов, распределенных в 2 группы в зависимости от вариантов лечения: 1-я группа (n=31) получала метформин и Субетту, 2-я группа (n=29) — только метформин в течение 12 нед.

Обе схемы терапии показали сопоставимую эффективность по влиянию на углеводный обмен. Однако важно отметить положительное влияние комбинации на инсулиночувствительность периферических тканей у пациентов в данном исследовании. Отмечалось достоверное снижение индекса НОМА-IR на 18,8%. Кроме того, добавление Субетты в стандартную терапию привело к более выраженному влиянию на жировую инфильтрацию печени [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на проводимую гипогликемическую терапию, многие пациенты с СД 2 типа не достигают компенсации углеводного обмена на монотерапии метформинном. Поэтому выбор препарата второй или третьей линии для комбинированной терапии с метформинном является актуальной задачей врача-эндокринолога. Результаты клинических исследований свидетельствуют о потенциальных терапевтических возможностях препарата Субетта в коррекции ИР у пациентов с СД 2 типа, особенно пожилого и старческого возраста, с учетом коморбидности заболеваний. Воздействуя на разные звенья развития ИР, препараты могут обеспечить синергическое гипогликемическое действие. Учитывая то, что ИР играет важную роль в патогенезе СД 2 типа, целесообразно рассмотреть комбинацию препаратов, повышающих инсулиночувствительность тканей: метформина и Субетты для эффективного контроля гликемии у пациентов с СД 2 типа.

Литература

1. IDF Diabetes Atlas 8th Edition 2017 [Electronic resource]. URL: <http://www.diabetesatlas.org/>. Access date 28.03.2019.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. [Электронный ресурс]. URL: <http://diaregistry.ru/assets/files/pdf/Epidemiologiya-saharnogo-diabeta-v-Rossijskoj-Federacii-kliniko-statisticheskij-analiz-po-dannim-Federalnogo-registra-saharnogo-diabeta.pdf>. Дата обращения 28.03.2019. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiology of diabetes in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal Register of Diabetes. [Electronic resource]. URL: <http://diaregistry.ru/assets/files/pdf/Epidemiologiya-saharnogo-diabeta-v-Rossijskoj-Federacii-kliniko-statisticheskij-analiz-po-dannim-Federalnogo-registra-saharnogo-diabeta.pdf>. Access date 28.03.2019 (in Russ.)].
3. ACCORD Study Group. Long-term effect of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *New England journal of medicine*. 2011;364(9):818–828. DOI: 10.1056/NEJMoa1006524.
4. Yakubovich N., Gerstein H. Serious Cardiovascular Outcomes in Diabetes: The Role of Hypoglycemia. *Circulation*. 2011;123:342–348.
5. Бойцов С.А., Стражеско И.Д., Акашева Д.У. и др. Инсулинорезистентность: благо или зло? Механизмы развития и связь с возраст-ассоциированными изменениями сосудов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013;12(4):91–97

[Boysov S.A., Strazhesko I.D., Akasheva D.U. et al. Insulin resistance: good or evil? mechanisms of development and association with age-related vascular changes. Cardiovascular therapy and prevention. 2013;12(4):91–97 (in Russ.).]

6. Al-Attas O., Al-Daghri N., Bamakhrumah A. et al. Telomere length in relation to insulin resistance, inflammation and obesity among Arab youth. Acta Paediatr. 2010;99:896–899.

7. Strazhesko I., Tkacheva O., Boysov S. et al. Association of Insulin Resistance, Arterial Stiffness and Telomere Length in Adults Free of Cardiovascular Diseases. PLoS One. 2015;10(8): e0136676. DOI: 10.1371/journal.pone.0136676.

8. Lechleitner M. Obesity and the metabolic syndrome in the elderly — a mini-review. Gerontology. 2008;54:253–259. DOI: 10.1159/000161734.

9. Lehn-Stefan A., Hieronimus A., Rietig R. et al. Visceral Adiposity Index as an Independent Marker of Subclinical Atherosclerosis in Individuals Prone to Diabetes Mellitus. J Atheroscler Thromb. 2019 Feb 19. DOI: 10.5551/jat.47274. [Epub ahead of print].

10. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет в пожилом возрасте: диагностика, клиника, лечение: практическое руководство для врачей. М.: Дипак; 2011. [Dedov I.I., Shestakova M.V. Diabetes in the elderly: diagnosis, clinic, treatment: a practical guide for doctors. M.: Dipak; 2011 (in Russ.).]

11. Cleasby M.E., Jamieson P.M., Atherton P.J. Insulin resistance and sarcopenia: mechanistic links between common co-morbidities. J Endocrinol. 2016;229(2): R67–R81. DOI: 10.1530/JOE-15-0533.

12. Schrijvers E.M., Wittman J.C., Sijbrands E.J. et al. Insulin metabolism and the risk of Alzheimer disease: the Rotterdam Study. Neurology. 2010;75(22):1982–1987. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ff4f66.

13. Luchsinger J.A., Tang M.X., Shea S., Mayeux R. Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. Neurology. 2004;63(7):1187–1192.

14. Plastino M., Fava A., Pirritano D. et al. Effects of insulin therapy on cognitive impairment in patients with Alzheimer disease and diabetes mellitus type-2. J Neurol Sci. 2010;288(1–2):112–116. DOI: 10.1016/j.jns.2009.09.022.

15. Panza F., Frisardi V., Capurso C. et al. Metabolic syndrome and cognitive impairment: current epidemiology and possible underlying mechanisms. J Alzheimers Dis. 2010;21(3):691–724. DOI: 10.3233/JAD-2010-091669.

16. Yaffe K., Falvey C., Hamilton N. et al. Diabetes, glucose control, and 9-year cognitive decline among older adults without dementia. Arch Neurol. 2012;69(9):1170–1175. DOI: 10.1001/archneurol.2012.1117.

17. Roussel R., Travert F., Pasquet B. et al. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherosclerosis. Arch. Intern. Med. 2010;170(21):1892–1899.

18. Sumantri S., Setiati S., Purnamasari D., Dewiasty E. Relationship between metformin and frailty syndrome in elderly people with type 2 diabetes. Acta Med Indones. 2014;46(3):183–188.

19. Mathur S., Zammitt N.N., Frier B.M. Optimal glycaemic control in elderly people with type 2 diabetes: what does the evidence say? Drug Saf. 2015;38(1):17–32.

20. American Diabetes Association. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes — 2018. Diabetes Care. 2018;41(Suppl 1):119–125. DOI: 10.2337/dc18-S011.

21. Epstein O. The Spatial Homeostasis Hypothesis. Symmetry. 2018;10:103. DOI: 10.3390/sym10040103.

22. Инструкция по медицинскому применению препарата Субетта ЛСР — 007376/10. [Электронный ресурс]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=83f9a6c1-1115-41a2-b329-440652c7954e&t. Дата обращения 29.03.2019. [Instructions for medical use of the drug Subetta LSR-007376/10. [Electronic resource]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=83f9a6c1-1115-41a2-b329-440652c7954e&t. Access date 29.03.2019 (in Russ.).]

23. Bailbé D., Philippe E., Gorbunov E. et al. The Novel Oral Drug Subetta Exerts an Antidiabetic Effect in the Diabetic Goto-Kakizaki Rat: Comparison with Rosiglitazone. Journal of Diabetes Research. 2013;13(1):1–9.

24. Горбунов Е.А., Nicoll J., Мысливец А.А. и др. Субетта повышает чувствительность мышечных клеток человека к инсулину. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015;159(4):454–456. [Gorbunov E.A., Nicoll J., Myshivets A.A. et al. Subetta increases the sensitivity of human muscle cells to insulin. Bulletin of experimental biology and medicine. 2015;159(4):454–456 (in Russ.).]

25. Nicoll J., Gorbunov E.A., Tarasov S.A., Epstein O.I. Subetta Treatment Increases Adiponectin Secretion by Mature Human Adipocytes In Vitro. International Journal of Endocrinology. 2013;2013:1–4.

26. Gorbunov E.A., Nicoll J., Kachaeva E.V. et al. Subetta increases phosphorylation of insulin receptor β -subunit alone and in the presence of insulin. Nutrition & Diabetes. 2015;5(7): e169. DOI: 10.1038/nutd.2015.20.

27. Mkrumyan A., Romantsova T., Vorobiev S. et al. Efficacy and safety of Subetta add-on therapy in type 1 diabetes mellitus: The results of a multicenter, double blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. Diabetes Research and clinical practice. 2018;142:1–9.

28. Воробьев С.В., Петровская Е.Ю. Новый препарат в комплексной терапии сахарного диабета. Пострегистрационный опыт применения у пациентов с СД 1 и 2 типа. Медицинский совет. 2018;16:28–34 [Vorobiev S.V., Petrovskaya E. Yu. A new drug in the complex therapy of diabetes. Post-registration experience of use in patients with type 1 and 2 diabetes. Medical advice. 2018;16:28–34 (in Russ.).]

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

ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ ДНИ РЕВМАТОЛОГИИ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ 23-24 СЕНТЯБРЯ 2019

Отель "Краун Плаза Санкт-Петербург Аэропорт" (Санкт-Петербург, ул. Стартовая, д. 6А)



ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА

- Проблемы коморбидности и мультиморбидности в ревматологии
- Эпидемиология ревматических заболеваний в Российской Федерации
- Особенности поражения сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, эндокринологических органов и мочеполовой системы при ревматологических заболеваниях
- Неврологические аспекты в ревматологии
- Проблемы дерматологии в практике ревматолога
- Актуальные проблемы ревматологии в педиатрии
- Новые методы диагностики ревматических заболеваний
- Современные подходы к терапии ревматических заболеваний
- Современная ортопедия в ревматологии
- Реабилитация ревматических заболеваний
- Профилактика ревматических заболеваний



ОО «Человек и его здоровье»
+7 (812) 677 3116
welcome@congress-ph.ru
www.congress-ph.ru



ООО «Ай Си Эс»
+7(812) 677 31 56
welcome@congress-ph.ru
www.medicine-congress.ru

Влияние содержания таурина в плазме крови и генетической предрасположенности к диабету на изменение чувствительности к инсулину на фоне гипокалорийной диеты (реферат)

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить взаимосвязь между содержанием таурина в плазме крови и снижением инсулинорезистентности при изменении питания у участников исследования POUNDS Lost (Preventing Overweight Using Novel Dietary Strategies — предотвращение избыточного веса с помощью новых диетических стратегий), проанализировать модифицирующее влияние таурина на генетическую предрасположенность к сахарному диабету 2 типа (СД 2).

Материал и методы: 811 человек с лишним весом или ожирением рандомизированы в зависимости от диеты с различным содержанием жиров, белков и углеводов: группа 1 — 20%, 15% и 65%; группа 2 — 20%, 25% и 55%; группа 3 — 40%, 15% и 45%; группа 4 — 40%, 25% и 35% соответственно. Масса тела, обхват талии и уровень глюкозы натощак измеряли утром перед завтраком исходно, через 6 мес. и через 2 года. Инсулинорезистентность оценивали с помощью индекса HOMA-IR, секрецию инсулина — с помощью индекса HOMA-B. У 711 человек проанализированы генетические данные и результаты измерения уровня таурина в плазме крови.

Результаты исследования: у испытуемых с наименьшим терцилем индекса генетического риска СД 2 исходное содержание таурина ассоциировалось с менее выраженным снижением уровня глюкозы натощак и HOMA-IR ($p=0,02$), а у испытуемых с наибольшим терцилем исходное содержание таурина ассоциировалось с более выраженным снижением уровня инсулина и HOMA-IR ($p=0,04$). Среди испытуемых с наименьшим и средним терцилем исходного содержания таурина взаимосвязь между генетической предрасположенностью к СД и уменьшением инсулинорезистентности статистически достоверно изменялась на протяжении 2 лет ($p=0,05$). Среди испытуемых с наибольшим терцилем эта ассоциация статистически достоверно не изменялась на протяжении 2 лет ($p=0,26$).

Заключение: в зависимости от существующего генетического фона и исходного содержания циркулирующего таурина гипокалорийная диета может оказывать благоприятное воздействие на инсулинорезистентность различной выраженности.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулин, глюкоза, инсулинорезистентность, гипокалорийная диета, таурин, Дибикор.

Для цитирования: Влияние содержания таурина в плазме крови и генетической предрасположенности к диабету на изменение чувствительности к инсулину на фоне гипокалорийной диеты (реферат). РМЖ. 2019;4:44–49.

ABSTRACT

Plasma taurine and diabetes genetic predisposition effects on insulin sensitivity change in response to very-low-calorie diet (report)

Aim: to assess the relationship between the plasma taurine level and decreased insulin resistance when changing diet in POUNDS Lost (Preventing Overweight Using Novel Dietary Strategies) study subjects. Adding that, to analyze the taurine modifying effect on type 2 diabetes mellitus (DM 2) genetic predisposition.

Patients and Methods: 811 overweight or obese subjects were randomized on the basis of 4 diets with different fat, protein, and carbohydrate levels: group 1 — 20%, 15% and 65%; group 2 — 20%, 25% and 55%; group 3 — 40%, 15% and 45%; group 4 — 40%, 25% and 35% respectively. Body weight, waist circumference, and fasting glucose were measured in the morning before breakfast at baseline, after 6 months and after 2 years. Insulin resistance was estimated by homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), insulin secretion — by homeostasis model assessment of β -cell function (HOMA-B). Genetic data and results of plasma taurine level were analyzed in 711 subjects.

Results: in subjects with DM 2 genetic risk score (GRS) across the lowest tertile, the baseline taurine level was associated with a less pronounced decrease in fasting glucose and HOMA-IR ($p=0.02$). Whereas, a more pronounced decrease in insulin and HOMA-IR ($p=0.04$) was associated in subjects with baseline taurine level across the highest tertile. Among the subjects with the baseline taurine level across the lowest and medium tertile, the relationship between DM 2 GRS and a decrease in insulin resistance statistically significantly changed over 2 years ($p=0.05$). Across the highest tertile — statistically significantly did not change over 2 years ($p=0.26$).

Conclusion: depending on the existing genetic background and the baseline taurine level, very-low-calorie diet can have a beneficial effect on insulin resistance of varying severity.

Keywords: diabetes mellitus, insulin, glucose, insulin resistance, low-calorie diet, taurine, Dibicor.

For citation: Plasma taurine and diabetes genetic predisposition effects on insulin sensitivity change in response to very-low-calorie diet (report). RMJ. 2019;4:44–49.

ВВЕДЕНИЕ

Таурин (2-аминоэтансульфоновая кислота) — доминирующая свободная аминокислота, которая составляет примерно 0,1% общей массы тела. Таурин поступает с пищей (мясо, морепродукты), а также может синтезироваться в организме из метионина и цистеина [1]. Метаболизм таурина

непосредственно взаимосвязан с развитием ожирения, инсулинорезистентности и диабета. Результаты экспериментальных исследований на животных свидетельствуют о потенциальном положительном влиянии таурина на уровень глюкозы в крови и инсулинорезистентность [3, 4]. При сахарном диабете (СД) имеет место пониженное содержа-

ние таурина в крови [5–7]. По данным крупного эпидемиологического исследования, уровень выделения таурина с мочой (как мера оценки поступления таурина с пищей) обратно пропорционально взаимосвязан с сердечно-сосудистыми факторами риска [2].

Все больше данных указывает на то, что положительное влияние может быть опосредовано модификацией экспрессии генов ожирения [8–10], метаболизма липидов [11, 12] и диабета [13, 14]. Кроме того, выдвинуто предположение о том, что на риск возникновения заболевания влияют генетическая восприимчивость в сочетании с метаболическим статусом [15]. Авторам не удалось обнаружить исследований, в ходе которых изучалось влияние генетической восприимчивости и уровня циркулирующего таурина на риск развития СД у человека.

Цель исследования: оценить взаимосвязь между содержанием таурина в плазме крови и снижением инсулинорезистентности с позиций изменения характера питания (макронутриентов) у участников крупномасштабного рандомизированного исследования POUNDS Lost (Preventing Overweight Using Novel Dietary Strategies — предотвращение избыточного веса с помощью новых диетических стратегий) продолжительностью 2 года. Анализировалось модифицирующее влияние таурина на генетическую предрасположенность к сахарному диабету 2 типа (СД 2).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование POUNDS Lost — это рандомизированное интервенционное исследование, в ходе которого сравнивали влияние вариантов гипокалорийной диеты с различным содержанием жиров, белков и углеводов на массу тела. Исследование проводилось в период с 2004 г. по 2007 г. Дизайн исследования, методы и результаты описаны ранее [16]. 811 человек с лишним весом или ожирением (средний возраст 51 ± 9 лет; 64% женщин; ИМТ 33 ± 4 кг/м²) были рандомизированы по 4 группам, в которых была назначена диета с различным содержанием жиров, белков и углеводов: группа 1 — 20%, 15% и 65%; группа 2 — 20%, 25% и 55%; группа 3 — 40%, 15% и 45%; группа 4 — 40%, 25% и 35% соответственно. Все участники исследования POUNDS Lost давали добровольное информированное согласие в письменном виде.

В ходе исследования POUNDS Lost масса тела и обхват талии измеряли утром перед завтраком исходно, через 6 мес. и через 2 года. Уровень глюкозы натощак определяли в аналогичные сроки. Инсулинорезистентность оценивали с помощью индекса HOMA-IR (математическая гомеостатическая модель инсулинорезистентности), который рассчитывали следующим образом:

$$\frac{\text{уровень инсулина натощак} \left(\frac{\mu\text{Ед}}{\text{мл}} \right) \times \text{уровень глюкозы натощак} \left(\frac{\text{мг}}{\text{дл}} \right)}{18,01 \times 22,5}$$

Секрецию инсулина оценивали с помощью индекса HOMA-B (математическая гомеостатическая модель β -клеток), который рассчитывали следующим образом:

$$\frac{363 \times \text{уровень инсулина натощак} \left(\frac{\mu\text{Ед}}{\text{мл}} \right)}{\text{уровень глюкозы натощак} \left(\frac{\text{мг}}{\text{дл}} \right) - 63,5} \quad [19].$$

Содержание таурина натощак определяли в апреле 2014 г. в образцах плазмы крови, хранившихся при температуре -80°C [18, 19].

ГЕНОТИПИРОВАНИЕ

ДНК экстрагировали из лейкоцитарной пленки центрифугированной крови с помощью набора QIAmp Blood Kit (Qiagen). Отобран 31 единичный нуклеотидный полиморфизм (SNP), на полногеномном уровне достоверно ассоциированный с развитием СД у лиц европеоидной расы [20]. Для каждого индивидуума авторы суммировали количество аллелей риска SNP, чтобы получить невзвешенный индекс генетического риска [21]. SNP, включенные в индекс генетического риска, были успешно генотипированы у 734 из 811 участников исследования. В доступных образцах ДНК частота успешного генотипирования составила 99%. Реплицированные образцы контроля качества (10%) были включены в каждую плашку генотипирования с конкордантностью более 99% [22]. В настоящее исследование были включены 711 человек, у которых исходно имелись как генетические данные, так и результаты измерения уровня таурина в плазме крови.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

В качестве первичных исходов оценивали изменения уровней глюкозы натощак, инсулина натощак, инсулинорезистентности и секреции инсулина за период наблюдения. Исходные данные представлены в виде «среднее \pm стандартное отклонение». Исходные характеристики сравнивали с использованием теста χ^2 в случае категориальных переменных и обобщенных линейных моделей в случае непрерывных переменных. Влияние генетических факторов и изменения характера питания на исходы через 6 мес. и 2 года анализировали с помощью метода генерализованных оценивающих уравнений (GEE). Поправка на ковариаты для ретроспективных исходов в модели 1 осуществлялась на возраст, половую и расовую принадлежность, характер диеты, продолжительность ее соблюдения и исходную величину HOMA-IR. В модели 2 поправка осуществлялась на потерю веса. Потенциальную взаимосвязь между уровнем таурина и индексом генетического риска, а также между уровнем таурина и изменением характера питания оценивали путем включения соответствующих мультипликативных факторов в модели GEE.

В ходе вторичного анализа с помощью смешанных линейных моделей проверяли, меняется ли существенным образом характер влияния генетических факторов на снижение инсулинорезистентности в группах. В ходе анализа чувствительности эти ассоциации оценивали только у представителей европеоидной расы (~80% от всех испытуемых); выяснилось, что результаты одинаковы во всей популяции (данные не представлены).

Все представленные величины p были двусторонними. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Статистический анализ проводился с использованием пакета программного обеспечения SAS (версия 9.4).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

ИСХОДНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИСПЫТУЕМЫХ

Исходные характеристики испытуемых в соответствии с терциями исходного содержания таурина представлены

Таблица 1. Исходные характеристики участников исследования POUNDS Lost¹ (n=711) в соответствии с терцилями исходного содержания таурина

Параметр	Терцили исходного уровня таурина		
	T1 (n=237)	T2 (n=237)	T3 (n=237)
Возраст, лет	50,44±9,11	51,46±9,16	50,86±9,57
Женщины, n (%)	152 (64,1)	132 (55,7)	151 (63,7)
Этническая принадлежность, n (%)			
евразийская	188 (79,3)	186 (78,5)	193 (81,4)
афроамериканская	36 (15,2)	39 (16,5)	33 (13,9)
латиноамериканская, азиатская и др.	13 (5,5)	12 (5,1)	11 (4,6)
Диета с пониженным содержанием жиров, n (%)	138 (58,2)	110 (46,4)	121 (51,1)
Диета со средним содержанием белков, n (%)	117 (49,4)	124 (52,3)	134 (56,5)
Индекс генетического риска СД 2, n аллелей риска	34,05±4,21	33,86±4,19	34,09±4,75
Исходное содержание таурина, $\mu\text{моль/л}$	1,19 (0,3)	1,63 (0,2)	2,09 (0,3)
Рост, см	168,00±8,77	169,12±8,81	168,74±8,83
Исходный ИМТ, кг/м^2	32,34±3,63	32,69±4,03	32,92±3,93
Исходный вес, кг	91,65±14,9	93,86±15,77	94,12±15,84
Исходный уровень глюкозы натощак, мг/дл	91,22±12,16	92,78±12,13	91,28±10,69
Исходный уровень инсулина натощак, $\mu\text{Ед/л}$	9,80 (6,5)	10,60 (9,7)	11,10 (9,1)
Исходная величина НОМА-IR	2,17 (1,7)	2,48 (2,4)	2,51 (2,2)
Исходная величина НОМА-B	125,33 (95,9)	131,20 (98,7)	144,77 (124,9)

Примечание. ¹ Данные представлены в виде среднего \pm стандартное отклонение или n (%), за исключением уровня таурина, инсулина натощак, НОМА-IR и НОМА-B, которые представлены в виде медианы (межквартильный размах).

Для категориальных переменных использован критерий χ^2 , для непрерывных переменных (за исключением исходного уровня таурина) — обобщенная линейная регрессия с ковариатами возраста, половой принадлежности и веса. Статистически достоверных отличий не выявлено ($p>0,05$).

в таблице 1. Медианы уровня таурина в соответствии с терцилями составили 1,19 $\mu\text{моль/л}$, 1,63 $\mu\text{моль/л}$ и 2,09 $\mu\text{моль/л}$. Распределение генетической предрасположенности к СД и характер распределения участников исследования по группам в зависимости от диеты по терцилям уровня таурина статистически достоверно не отличались ($p>0,05$).

Влияние содержания таурина в плазме крови и генетической предрасположенности на уменьшение инсулинорезистентности

После внесения поправки на возраст, половую и расовую принадлежность, характер питания, продолжительность соблюдения диеты и исходную величину НОМА-IR оказалось, что взаимосвязь между исходным содержанием таурина и изменением инсулинорезистентности не достигла статистически достоверного уровня ($\beta=-0,0125$; $p=0,47$).

Количество аллелей риска в наименьшем, среднем и наибольшем терцилях индекса генетического риска (по 31 SNP) оказалось в пределах 15–31, 32–35 и 36–62 соответственно. Установлено, что больший индекс генетического риска ассоциирован с менее выраженным снижением инсулинорезистентности ($p=0,03$) и уровня глюкозы ($p=0,008$) при изменении характера питания по сравнению с меньшей генетической предрасположенностью к СД.

Влияние взаимосвязи между исходным содержанием таурина в плазме крови и генетической предрасположенностью к СД на изменение инсулинорезистентности

В таблице 2 представлена взаимосвязь между исходным уровнем таурина и изменениями веса, уровня глюкозы на-

тощак, инсулинорезистентности (НОМА-IR) и секреции инсулина (НОМА-B) по терцилям индекса генетического риска СД 2 через 6 мес. и 2 года. Медианы исходного уровня таурина в соответствии с терцилями индекса генетического риска составили 1,65 $\mu\text{моль/л}$, 1,58 $\mu\text{моль/л}$ и 1,63 $\mu\text{моль/л}$ соответственно (для линейного тренда $p=0,47$). В модель 1 внесены поправки на возраст, расовую и половую принадлежность, продолжительность соблюдения диеты и исходную величину для оценки ретроспективного исхода. В модель 2 дополнительно внесена поправка на снижение веса. В обеих моделях ассоциации были одинаковыми, причем даже после внесения поправки на снижение веса сохранялось выраженное влияние ассоциации таурин — индекс генетического риска на изменения уровня глюкозы, инсулина и НОМА-IR. Рисунок 1 иллюстрирует ассоциации между исходным содержанием таурина и прогнозируемыми изменениями гликемических параметров в соответствии с терцилями индекса генетического риска в модели 2. В модели 2 у испытуемых с наименьшим терцилем индекса генетического риска СД 2 исходное содержание таурина ассоциировалось с менее выраженным снижением уровня глюкозы натощак и НОМА-IR (для обоих показателей $p=0,02$), а у испытуемых с наибольшим терцилем индекса генетического риска СД 2 исходное содержание таурина — с более выраженным снижением уровня инсулина и НОМА-IR (для обоих показателей $p=0,04$). При этом значения r для ассоциации таурин — индекс генетического риска составили 0,04, 0,01 и 0,002 для изменений уровня глюкозы, инсулина и НОМА-IR соответственно (табл. 2). Статистически достоверного влияния ассоциации таурин — индекс генетического риска на НОМА-B не выявлено.

Таблица 2. Взаимосвязи между исходными уровнями таурина и изменениями массы тела, содержания глюкозы и инсулина, HOMA-IR и HOMA-B в соответствии с терцилями индекса генетического риска СД

	Индекс генетического риска диабета						P
	Терциль 1 (наименьший)		Терциль 2		Терциль 3 (наибольший)		
Исходное содержание таурина, $\mu\text{моль/л}$	1,65 (0,7)		1,58 (0,6)		1,63 (0,7)		
Характеристики исходов	$\beta \pm \text{CO}$	P	$\beta \pm \text{CO}$	P	$\beta \pm \text{CO}$	P	
Модель 1							
Изменения массы тела, кг	-0,15 \pm 0,44	0,73	-0,47 \pm 0,38	0,21	-0,28 \pm 0,41	0,49	0,87
Изменения уровня глюкозы, мг/дл	1,00 \pm 0,47	0,03	-0,61 \pm 0,42	0,15	-0,47 \pm 0,57	0,41	0,04
Изменения log инсулина	0,04 \pm 0,03	0,14	-0,02 \pm 0,03	0,40	-0,06 \pm 0,03	0,03	0,006
Изменения log HOMA-IR	0,05 \pm 0,03	0,06	-0,03 \pm 0,03	0,32	-0,07 \pm 0,03	0,03	0,004
Изменения log HOMA-B	-0,02 \pm 0,03	0,47	-0,004 \pm 0,03	0,89	-0,05 \pm 0,03	0,08	0,57
Модель 2							
Изменения уровня глюкозы, мг/дл	1,01 \pm 0,45	0,02	-0,33 \pm 0,43	0,44	-0,35 \pm 0,50	0,48	0,04
Изменения log инсулина	0,04 \pm 0,02	0,08	0,006 \pm 0,02	0,78	-0,05 \pm 0,03	0,04	0,01
Изменения log HOMA-IR	0,05 \pm 0,02	0,02	0,004 \pm 0,02	0,87	-0,06 \pm 0,03	0,04	0,002
Изменения log HOMA-B	-0,02 \pm 0,03	0,46	0,02 \pm 0,03	0,55	-0,04 \pm 0,03	0,17	0,68

Примечание. В первой строке данные представлены в виде медиан (межквартильный размах), в остальных — в виде $\beta \pm$ стандартное отклонение с поправкой каждого стандартного отклонения на исходное содержание таурина.

В модель 1 внесены поправки на возраст, половую и расовую принадлежность, разновидность диеты, продолжительность наблюдения и исходные показатели. В модель 2 также внесена поправка на изменение массы тела.

HOMA-IR — математическая гомеостатическая модель инсулинорезистентности, HOMA-B — математическая гомеостатическая модель β -клеток.

ИЗМЕНЕНИЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Для оценки динамики изменения инсулинорезистентности за время соблюдения диеты в группах с различным содержанием таурина и различными величинами индекса генетического риска были использованы смешанные линейные модели. Как уже сообщалось ранее [16], наиболее выраженное снижение инсулинорезистентности наблюдается через 6 мес., а через 2 года происходит регресс до исходного уровня. Такая регрессия отчасти может быть связана с несоблюдением диеты и возвратом к прежнему весу.

Среди испытуемых с наименьшим и средним терцилем исходного содержания таурина взаимосвязь между генетической предрасположенностью к СД и уменьшением инсулинорезистентности статистически достоверно изменялась на протяжении 2 лет ($p=0,05$ для взаимосвязи индекс генетического риска — время) (рис. 2). Среди испытуемых с наибольшим терцилем исходного содержания таурина эта ассоциация статистически достоверно не изменялась на протяжении 2 лет ($p=0,26$ для взаимосвязи индекс генетического риска — время) (рис. 2).

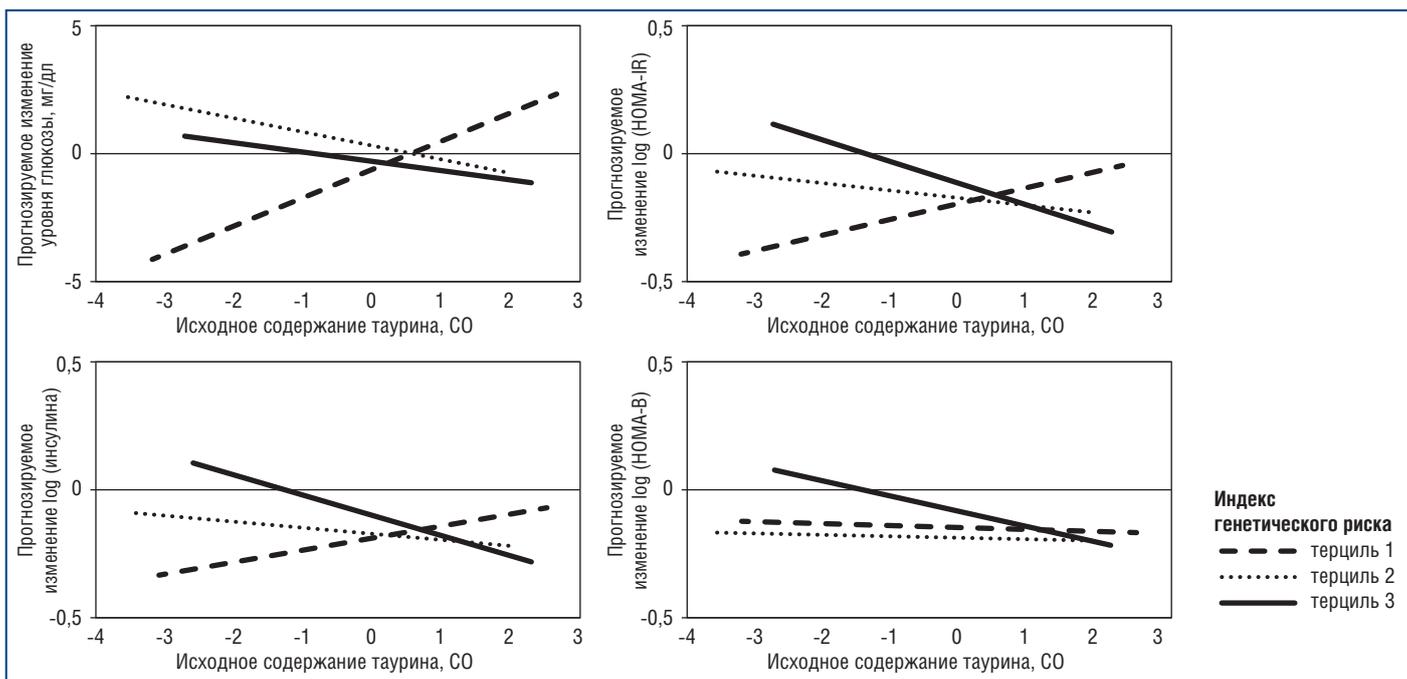


Рис. 1. Взаимосвязь между исходным содержанием таурина и прогнозируемыми изменениями уровней глюкозы и инсулина, инсулинорезистентности и секреции инсулина в соответствии с терцилями генетического риска диабета.

В значения p внесена поправка на возраст, половую и расовую принадлежность, разновидность диеты, продолжительность наблюдения, снижение массы тела и исходные показатели ($p < 0,05$)

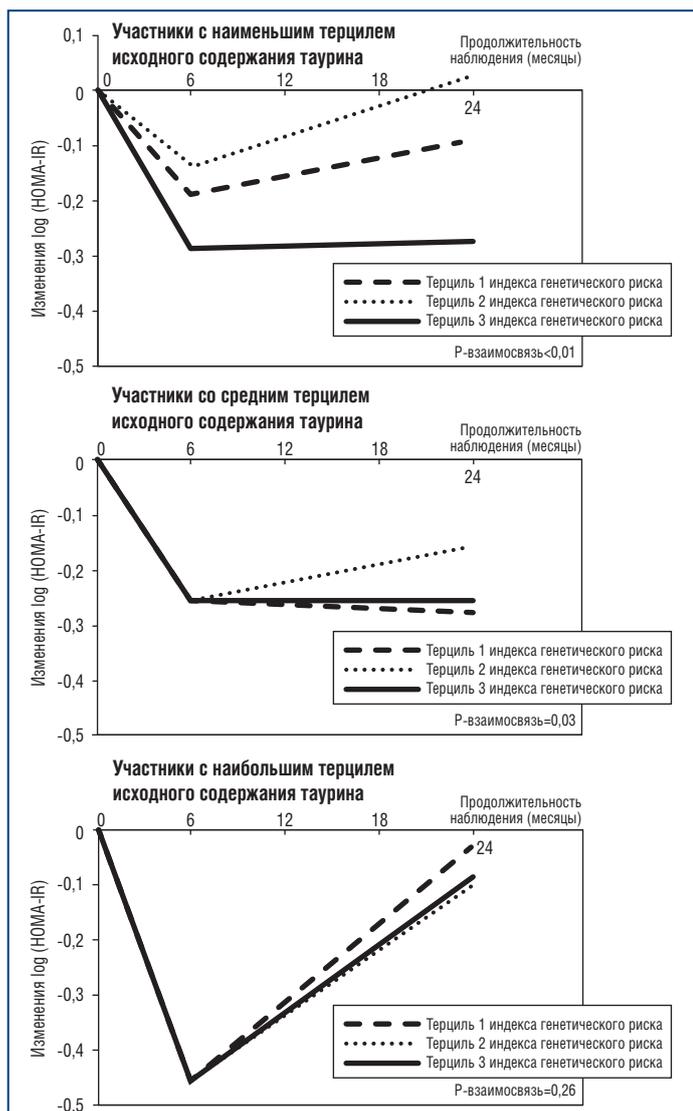


Рис. 2. Изменения инсулинорезистентности по терцилям исходного содержания таурина и генетической предрасположенности к диабету.

Внесены поправки на возраст, половую и расовую принадлежность, разновидность диеты, снижение массы тела и исходное значение HOMA-IR. P-взаимосвязь отражает значение p для влияния взаимосвязи между индексом генетического риска диабета и продолжительностью наблюдения (в месяцах) на изменение HOMA-IR

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе рандомизированного интервенционного исследования по снижению веса путем изменения характера питания продолжительностью 2 года было установлено, что исходное содержание таурина в плазме крови статистически достоверно коррелирует с генетической предрасположенностью к СД 2 с позиций уменьшения инсулинорезистентности. Полученные данные свидетельствуют о том, что среди лиц с повышенной генетической предрасположенностью к СД исходно более высокое содержание циркулирующего таурина оказывает более благоприятное влияние на снижение инсулинорезистентности на фоне гипокалорийной диеты, по сравнению с исходно более низким содержанием таурина. При этом взаимосвязь между таурином и генетической предрасположенностью к СД 2 не влияла на секрецию инсулина.

Полученные нами данные о модифицирующем влиянии исходного содержания таурина в крови на генетические факторы, определяющие инсулинорезистентность у человека, являются новыми, однако они не противоречат уже длительно существующей концепции взаимодействия ген — метаболит [15, 23]. Потенциальные механизмы положительного влияния таурина на патогенез СД — модуляция фосфорилирования белка IRS-1 (который ассоциирован с индексом генетического риска) [24] и содержания PPAR α (транскрипционного фактора ядерного рецептора, затрагивающего метаболизм жирных кислот) [25], взаимодействие с рецептором инсулина с повышением чувствительности к инсулину [24, 26], влияние на антиоксидантную систему/воспаление [27] и регуляция экспрессии генов, ассоциированных с развитием СД [7, 13, 14, 28]. Среди этих регулирующих генов отдельного упоминания заслуживает ген рецептора γ , активируемого пероксисомными пролифераторами (PPARG) [29], который включен в индекс генетического риска СД 2. Описаны различные механизмы, посредством которых метаболиты осуществляют «тонкую настройку» экспрессии генов, в частности, рибосвитчи, прямое взаимодействие с транскрипционными факторами, регуляция кофакторов, ремоделирование хроматина, модификация хроматина и гормональная сигнализация [30]. Пока не установлено, на каком уровне взаимодействуют клеточные пути, регулируемые генетическими факторами риска развития СД 2 и индуцируемые под действием циркулирующего таурина. Но принимая во внимание представленные выше данные, можно предположить, что снижение инсулинорезистентности под влиянием взаимодействия таурин — индекс генетического риска по крайней мере отчасти отражает регулирующее действие таурина плазмы крови на экспрессию генов, ассоциированных с СД.

Еще одно возможное объяснение заключается в том, что способность таурина препятствовать ожирению [27] может опосредовать взаимодействие ген — таурин с позиций снижения инсулинорезистентности. Впрочем, этой гипотезе противоречит то, что мы наблюдали в ходе нашего исследования, а именно тот факт, что изменение массы тела лишь в незначительной степени затрагивало эффекты взаимодействия ген — таурин. Для уточнения характера подобных функциональных механизмов необходимы новые экспериментальные и клинические исследования.

Для оценки общей вероятности развития СД мы подсчитали генетическую предрасположенность к СД на основании 31 доказанного варианта, предрасполагающего к СД 2, которые были идентифицированы в ходе полногеномных исследований. Как мы и предполагали, выяснилось, что повышенная генетическая предрасположенность к СД ассоциирована с менее контролируемым уровнем глюкозы в крови и менее выраженным снижением инсулинорезистентности на фоне гипокалорийной диеты. Среди испытуемых с меньшим содержанием таурина более выраженное уменьшение инсулинорезистентности отмечено у лиц с меньшей генетической предрасположенностью, чем у лиц с повышенной генетической предрасположенностью (рис. 2). Подобные наблюдения могут быть использованы в целях персонализированной медицины. Впрочем, в повседневной клинической практике приходится обращать внимание на стоимость генетических и/или метаболомических исследований с позиций эффективности подобного индивидуализированного лечения, особенно в группах высокого риска.

Уровень циркулирующего таурина отчасти контролируется за счет изменения скорости его биосинтеза в печени, где он также утилизируется посредством конъюгации с желчными кислотами. Не исключено, что поступающие с пищей жиры способны влиять на содержание циркулирующего таурина путем модуляции экскреции желчных кислот. Так, в ходе опытов на животных установлено, что аминокислоты, поступающие с пищей, могут влиять на метаболизм таурина [31]. Впрочем, мы не отметили какого-либо выраженного влияния диеты (как изменения характера питания в целом, так и конкретного варианта) на уровень циркулирующего таурина (данные не представлены) или влияния взаимосвязи между таурином и составом макронутриентов на инсулинорезистентность. Также не выявлено влияния взаимосвязи между таурином и генетической восприимчивостью к диабету на секрецию инсулина, хотя результаты предшествующих исследований позволяют предположить, что таурин улучшает функционирование островков поджелудочной железы [32, 33].

Насколько нам известно, в ходе этого продолжительного рандомизированного исследования было впервые проанализировано влияние взаимосвязи между содержанием циркулирующего таурина и общей генетической предрасположенностью к диабету на инсулинорезистентность. Мощностъ данного исследования повышается благодаря анализу исходов во множестве временных точек. Кроме того, модель GEE устойчива к выбору коррелирующих структур и гибка с позиций отсутствия каких-то данных по сравнению с другими моделями [34].

Тем не менее очевидно, что данное исследование обладает недостаточной мощностъю в плане выявления незначительных ассоциаций между таурином и инсулинорезистентностъю или взаимосвязей между таурином и питанием. Кроме того, полученные результаты не могут быть экстраполированы на популяцию в целом в полной мере, поскольку 80% испытуемых составляли лица европеоидной расы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выявлено влияние взаимосвязи между исходным содержанием таурина в крови и генетической предрасположенностъю к диабету на инсулинорезистентностъю в ответ на изменение гипокалорийной диеты в течение 2-х лет. В зависимости от существующего генетического фона и исходного содержания циркулирующего таурина гипокалорийная диета может оказывать благоприятное воздействие на инсулинорезистентностъю различной выраженности. ▲

Реферат подготовлен редакцией «PMJ» по материалам статьи: Zheng Y., Ceglarek U., Huang T. et al. Plasma Taurine, Diabetes Genetic Predisposition, and Changes of Insulin Sensitivity in Responseto Weight-Loss Diets. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(10):3820–3826. DOI:10.1210/jc.2016–1760.

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

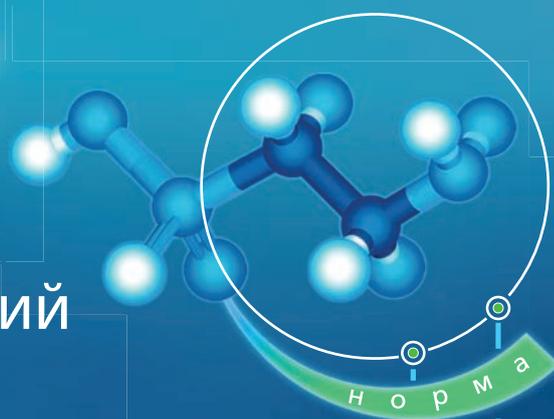
Дибикор®

таурин

кõррекция нарушений углеводного обмена

Способствует снижению инсулинорезистентности и лептинорезистентности

Содействует уменьшению объема висцерального жира



Реклама

Тау протеин как маркер когнитивных нарушений при сахарном диабете

К.м.н. М.В. Матвеева¹, профессор Ю.Г. Самойлова¹, профессор Н.Г. Жукова¹,
д.м.н. Д.А. Кудлай²

¹ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск

²ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

РЕЗЮМЕ

Сахарный диабет (СД) является полиэтиологическим метаболическим заболеванием, которое сопровождается системным поражением органов, в т. ч. центральной нервной системы. Клинически данные изменения связаны с когнитивными нарушениями, патогенез которых во многом также неоднороден.

Цель исследования: оценить роль тау протеина в диагностике когнитивных нарушений у пациентов с СД 1 и 2 типа.

Материал и методы: исследование прошло апробацию в этическом комитете, все пациенты подписали информированное согласие. Дизайн исследования — наблюдательное, поперечное, одномоментное. В исследование было включено 63 пациента с СД 1 типа, средний возраст которых составил 29,1±8,5 года, и контрольная группа 1 — 25 человек, сопоставимых по полу и возрасту. Кроме того, было набрано 102 пациента с СД 2 типа в возрасте 60,8±11,9 года, группу контроля 2 составили 20 человек, сопоставимых по полу и возрасту. У пациентов было оценено содержание глюкозы крови, гликированного гемоглобина (HbA1c), уровень тау протеина. Когнитивные функции тестировали с помощью Монреальской шкалы когнитивных нарушений (MoCA). Для оценки вариабельности глюкозы проводили непрерывное мониторирование гликемии с оценкой коэффициентов.

Результаты исследования: пациенты с СД 1 и 2 типа имели когнитивные нарушения (25,5 (24–27) и 21,3 (19–24)) балла по MoCA-тесту. Клинический спектр нарушений различался в зависимости от типа СД. При оценке уровня тау протеина было зарегистрировано значимое повышение его содержания у пациентов с СД 1 и 2 типа ($p=0,001$, $U=113,0$; $p=0,001$; $U=11,0$). Корреляционный анализ показал положительную связь средней степени тау протеина с уровнями гликемии натощак ($r=0,6$, $p<0,001$), гликированного гемоглобина ($r=0,5$, $p<0,001$) и высокой — с MoCA-тестом ($r=0,9$, $p<0,001$). Дополнительно в группе СД 2 типа была найдена слабopоложительная связь уровня тау протеина с наличием когнитивных расстройств ($r=0,2$, $p<0,001$) и высокой силы — с возрастом пациентов ($r=0,8$, $p<0,001$). Значимые ассоциации коэффициентов вариабельности и связи с тау протеином были выявлены только в группе с СД 1 типа.

Заключение: при СД развитие когнитивных нарушений связано с тауопатией и хронической гипергликемией.

Ключевые слова: сахарный диабет, гипергликемия, тау протеин, когнитивные нарушения, тауопатия.

Для цитирования: Матвеева М.В., Самойлова Ю.Г., Жукова Н.Г., Кудлай Д.А. Тау протеин как маркер когнитивных нарушений при сахарном диабете. РМЖ. 2019;4:50–53.

ABSTRACT

Tau protein level as a cognitive impairment marker in diabetes mellitus

M.V. Matveeva¹, Yu.G. SamoiloVA¹, N.G. Zhukova¹, D.A. Kudlay²

¹Siberian State Medical University, Tomsk

²NRC Institute of Immunology, Moscow

Diabetes mellitus (DM) is a polyetiological metabolic disease accompanied by systemic damage to organs, including the central nervous system. Clinically, these changes are associated with cognitive impairment, the pathogenesis of which is also largely heterogeneous.

Aim: to assess the tau protein role in the cognitive impairment diagnosis in patients with type 1 and type 2 DM.

Patients and Methods: the study was approved by the Ethics Committee. All patients signed informed consent. The study design was observational, cross-sectional and snapshot. It included 63 patients with type 1 DM, whose average age was 29.1±8.5 years, and the control group of 25 subjects matched for sex and age. In addition, 102 patients with type 2 DM at the age of 60.8±11.9 years were also recruited, whereas the control group consisted of 20 subjects matched by sex and age. Patients underwent the evaluation for blood glucose, glyated hemoglobin (HbA1c), and tau protein levels. Cognitive functions were tested using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). To assess glucose variability, glycemia continuous monitoring was performed with coefficients estimated.

Results: patients with type 1 and type 2 DM had cognitive impairment (25.5 (24–27) and 21.3 (19–24)) points, according to MoCA test. The impairment clinical spectrum varied depending on the DM type. When assessing the tau protein level, a significant increase in its content was registered among patients with type 1 and type 2 DM ($p=0.001$, $U=113.0$; $p=0.001$; $U=11.0$). Correlation analysis showed a moderate positive association of tau protein level with fasting glycemia levels ($r=0.6$, $p<0.001$), glyated hemoglobin ($r=0.5$, $p<0.001$), and high positive association — with MoCA test ($r=0.9$, $p<0.001$). Adding that, in the group with type 2 DM, a weakly positive association was found between the tau protein level and the presence of cognitive impairments ($r=0.2$, $p<0.001$), and strong positive association — with the age of patients ($r=0.8$, $p<0.001$). Significant associations in coefficients of variation and associations with tau protein level were found only in the group with type 1 DM.

Conclusion: in DM, cognitive impairments development is associated with tauopathy and chronic hyperglycemia.

Keywords: diabetes mellitus, hyperglycemia, tau protein, cognitive impairments, tauopathy.

For citation: Matveeva M.V., Yu.G. SamoiloVA, Zhukova N.G., Kudlay D.A. Tau protein level as a cognitive impairment marker in diabetes mellitus. RMJ. 2019;4:50–53.

ВВЕДЕНИЕ

Пациенты с сахарным диабетом (СД) примерно в 1,5 раза чаще испытывают снижение когнитивных функций, чем пациенты без данного заболевания [1]. Так, при СД 1 типа регистрируется снижение скорости психомоторной эффективности, обработки информации, умственной гибкости, внимания, а также зрительного восприятия [2]. Тогда как при СД 2 типа чаще имеется дефицит памяти, снижение психомоторной скорости, страдают исполнительные функции [3]. Сложная патофизиология изменений в центральной нервной системе при СД до сих пор полностью не выяснена. На развитие когнитивных нарушений влияет возраст пациента на момент манифестации СД, состояние контроля гликемии и наличие диабетических осложнений [4]. Имеются гипотезы, объясняющие патофизиологию снижения когнитивных функций, связанного с диабетом. Основные гипотезы, указывающие на потенциальные механизмы действия, включают гипергликемию, гипогликемию или вариабельность гликемии, микрососудистые заболевания, резистентность к инсулину, гиперинсулинизм, гиперфосфорилирование тау протеина и отложение β -амилоида [5].

Ассоциированный с микротрубочками тау протеин представляет собой белок цитоскелета, который регулирует развитие нейронов. В головном мозге почти 20% тау протеина фосфорилируется в физиологических условиях; однако при патологических состояниях, таких как болезнь Альцгеймера, тау протеин является гиперфосфорилированным [6]. Этот процесс вызывает потерю сродства к микротрубочкам, изменяя внутриклеточный транспорт и, как следствие, приводя к дисфункции синапсов, дегенерации нейронов и снижению когнитивных способностей [7]. По данным S. Abbondante, в экспериментальных моделях СД 1 типа отмечается гиперфосфорилирование тау протеина [8]. Кроме того, у пациентов с СД 2 типа выявлена положительная связь между когнитивными нарушениями и тау протеином в спинномозговой жидкости, а также лобной и теменной атрофией [9]. Таким образом, таупатия, возможно, играет роль в развитии когнитивных нарушений при СД. В связи с этим **цель** нашего исследования заключалась в оценке роли тау протеина в формировании когнитивных нарушений при СД 1 и 2 типа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было получено заключение от этического комитета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России за № 5265 от 02.05.2017 г. о возможности проведения исследования.

Дизайн — наблюдательное, поперечное, одномоментное исследование. Проверка гипотезы осуществлялась на основании полученных результатов и их статистического анализа.

Критериями исключения из исследования были: наличие органического поражения головного мозга (опухоль, инсульт); употребление препаратов и веществ, изменяющих когнитивные функции (психотропные, наркотические вещества); хронический алкоголизм; состояние после тяжелых травм и операций; наличие гематологических, онкологических, тяжелых инфекционных заболеваний, тяжелые гипогликемии и диабетический кетоацидоз последние 6 мес. до исследования.

В исследование было включено 63 пациента с СД 1 типа (средний возраст составил $29,1 \pm 8,5$ года, от 18 до 45 лет) и контрольная группа 1 — 25 человек, сопоставимых по полу и возрасту. Кроме того, было набрано 102 пациента с СД

2 типа (возраст $60,8 \pm 11,9$ года, от 18 до 85 лет), группа контроля 2 составила 20 человек, сопоставимых по полу и возрасту.

У всех пациентов был произведен забор венозной крови в количестве 5 мл для оценки содержания глюкозы крови, гликированного гемоглобина (HbA1c), уровня тау протеина. Также на визите 1 пациенты совместно с врачом заполняли опросник, оценивающий когнитивные функции, — Монреальскую шкалу когнитивных нарушений (MoCA), а также тест запоминания 12 слов. Для оценки вариабельности содержания глюкозы использовали данные, полученные при непрерывном мониторинге гликемии на приборе iPro-2 (Medtronic, США), программное обеспечение CareLink iProTM. Коэффициенты вариабельности рассчитывали в программе-калькуляторе EasyGV (версия 9.0). Исследовались следующие показатели: стандартное отклонение (SD), скорость изменения гликемии (MAG), средний уровень гликемии (MEAN), амплитуда колебаний глюкозы (MAGE), индекс продолжительности повышения гликемии (CONGA), индекс лабильности гликемии (LI), индекс риска гипогликемии/гипергликемии (LBGI/HBGI).

Размеры выборки рассчитывались по формуле минимального объема групп для сравнения показателя в двух независимых группах. *Статистические показатели* рассчитывались в программе IBM SPSS Statistics (США). Нормальность распределения признаков оценивали с использованием W-теста Шапиро — Уилка. В описательном анализе при нормальном распределении вычисляли среднее арифметическое значение (X), ошибку среднего значения. Если определялось нормальное распределение признаков, то использовали оценку среднего значения (m), а в случае ненормального — квартилей (Me, Q1-Q3). Кроме того, при сравнительном анализе при нормальном распределении подсчитывали t-критерий Стьюдента и Z-критерий Манна — Уитни (U) при ненормальном. В случае определения зависимых данных применяли критерий Уилкоксона. Критическим уровнем значимости считали 0,05. Частотный анализ был использован для оценки качественных параметров. Для верификации достоверности различий был определен χ^2 Пирсона. В корреляционном анализе использовали коэффициент Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ общей характеристики пациентов показал, что пациенты как с СД 1 типа, так и с СД 2 типа были сопоставимы по возрасту и имели значимо повышенные уровни гликемии ($U=57,5$; $p<0,001$; $U=61,5$ $p<0,001$) и HbA1c ($U=25,5$; $p<0,001$; $U=19,5$ $p<0,001$), которые говорят об отсутствии компенсации заболевания (табл. 1).

Анализ когнитивных функций у пациентов с СД 1 типа показал снижение общего балла ($U=36,0$; $p<0,001$), а так-

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов

Группы	Возраст, лет	Средний уровень гликемии, ммоль/л	Средний уровень HbA1c, %
Пациенты с СД 1 типа	$29,1 \pm 8,5$	8,8 (7,0–10,0)	$8,2 \pm 1,3$
Контрольная группа 1	$28,6 \pm 4,2$	4,9 (4,2–5,3)	$5,0 \pm 0,7$
Пациенты с СД 2 типа	$60,8 \pm 11,9$	8,3 (6,3–9,0)	$7,7 \pm 1,2$
Контрольная группа 2	$62,8 \pm 10,0$	5,0 (4,3–5,5)	$5,5 \pm 0,3$

Таблица 2. Результаты Монреальской шкалы когнитивных нарушений у пациентов с СД 1 и 2 типа

Показатели	СД 1 типа	Контрольная группа 1	СД 2 типа	Контрольная группа 2
Общий балл	25,5 (24–27)	29,3 (28–30)	21,3 (19–24)	29,3 (28–30)
Зрительно-конструктивные навыки	3,2 (2,5–4)	4,4 (2–5)	2,9 (2–4)	4,8 (5–5)
Альтернирующий путь	0,6 (0–1)	1(1–1)	0,5 (0–1)	1(1–1)
Куб	0,7 (0–1)	1 (0–1)	0,5 (0–1)	1(1–1)
Часы	1,9 (1–3)	2,6 (2–3)	1,8 (1–3)	2,8 (3–3)
Называние	2,9 (3–3)	3 (3–3)	2,9 (3–3)	3(3–3)
Внимание	4,5 (3–6)	5,8 (4–6)	4,8 (4–6)	5,6 (5–6)
Цифровой ряд	1,5 (1–2)	1,9 (1–2)	1,5 (1–2)	1,7 (1–2)
Бдительность	0,9 (1–1)	1,1 (1–2)	0,9 (1–1)	1(1–1)
Серийное вычитание по 7	2,2 (1–3)	2,8 (1–3)	2,4 (2–3)	2,9 (3–3)
Речь	1,7 (1–2,5)	2,8 (1–3)	1,5 (1–2)	2,7 (2–3)
Повторение фразы	1,2 (1–2)	1,9 (1–2)	1,1 (1–2)	1,9 (2–2)
Беглость речи	0,5 (0–1)	1,1 (1–2)	0,4 (0–1)	0,8 (1–1)
Абстракция	1,1 (0–2)	2 (2–2)	1,1 (0–2)	1,8 (2–2)
Память	2,8 (2–4)	5 (5–5)	2,2 (1–3)	4,2 (3–5)
Ориентация	6 (6–6)	6 (6–6)	6 (6–6)	6 (6–6)

же результатов оценки зрительно-конструктивных функций ($U=436,0$; $p<0,001$), внимания ($U=446,0$; $p<0,001$), речи ($U=388,5$; $p<0,001$), абстракции ($U=420,0$; $p<0,001$) и памяти ($U=108,0$; $p<0,001$). При СД 2 типа по сравнению с контрольной группой 2 выявили снижение общего балла ($U=81,5$; $p<0,001$), а также результатов оценки зрительно-конструктивных навыков ($U=178,5$; $p<0,001$), внимания ($p=0,0$; $U=568,0$; $p<0,001$), речи ($U=252,0$; $p<0,001$), абстракции ($U=519,5$; $p<0,001$) и памяти ($U=267,5$; $p<0,001$) (табл. 2).

Затем был проведен сравнительный анализ уровня тау протеина, который был значимо выше у пациентов с СД 1 типа, чем в контрольной группе 1 ($U=113,0$; $p=0,001$). Также более высокое содержание данного белка было зарегистрировано у пациентов с СД 2 типа ($U=151,0$; $p=0,001$) (табл. 3).

Всех пациентов с СД 1 и 2 типа разделили на 2 группы: с нормальными когнитивными функциями (МоСА-тест более 26–30 баллов) и с когнитивными нарушениями (менее 26 баллов). В результате был получен более высокий уровень тау протеина у пациентов, имеющих низкий балл по результатам МоСА, средний уровень 43,1 ммоль/л ($U=11,0$; $p<0,001$). Такая же тенденция была выявлена в группе с СД 2 типа, средний уровень 44,6 ммоль/л у пациентов с когнитивными расстройствами ($U=11,0$; $p<0,001$) (табл. 4).

Таблица 3. Содержание тау протеина у пациентов с СД

Группы	Средний уровень тау протеина, пг/мл
Пациенты с СД 1 типа	38,6 (28,9–44,3)
Контрольная группа 1	23,6 (21,4–26,7)
Пациенты с СД 2 типа	42,3 (33,2–46,3)
Контрольная группа 2	24,6 (22,5–26,8)

Таблица 4. Уровень тау протеина у пациентов с СД 1 типа в зависимости от результатов МоСА-теста

Группы с СД	Уровень тау протеина, ммоль/л
1 типа и нормальными когнитивными функциями	25,2 (15,0–34,2)
1 типа и когнитивными нарушениями	43,1 (28,0–45,0)
2 типа и нормальными когнитивными функциями	23,8 (16,4–33,8)
2 типа и когнитивными нарушениями	44,6 (27,3–45,2)

Для более глубокой оценки было проведено исследование вариабельности гликемии у пациентов с СД 1 и 2 типа (табл. 5).

Таблица 5. Характеристика коэффициентов вариабельности гликемии у пациентов с СД

Кoeffициенты вариабельности гликемии	СД 1 типа	СД 2 типа	Критерий Манна – Уитни	p
Mean	8,1 (7,7–9,5)	7,7 (6,8–8,4)	2297,0	0,013
St.dev.	3,7 (1,6–4,9)	2,8 (1,5–3,5)	1651,0	0,001
CONGA	5,9 (5,0–6,8)	5,7 (5,0–6,2)	2736,0	0,362
LI	22,1 (8,9–25,9)	16,7 (3,9–22,3)	2132,0	0,002
JINDEX	46,6 (31,1–60,6)	39,1 (23,4–45,7)	1845,0	0,001
LBGI	7,1 (2,9–9,8)	5,7 (1,1–6,5)	1954,0	0,001
HBGI	10,6 (4,9–14,8)	8,9 (2,2–10,1)	1766,0	0,001
MVALUE	7,0 (4,9–8,8)	4,9 (2,5–6,0)	1391,0	0,001
MAG	15,3 (2,8–15,2)	15,2 (2,5–14,9)	1809,0	0,262
MAGE	59,0 (37–80,5)	41,0 (23,6–54,5)	1611,0	0,001

Примечание. MEAN – среднее значение гликемии, St.dev. – стандартное отклонение, CONGA – индекс длительного повышения гликемии, LI – индекс лабильности гликемии, JINDEX – индикатор качества контроля гликемии, LBGI – индекс риска гипогликемии, HBGI – индекс риска гипергликемии, MVALUE – среднее значение гликемии, MAG – среднечасовая скорость изменения гликемии, MAGE – средняя амплитуда колебаний гликемии.

Таблица 6. Взаимосвязь уровня тау протеина и коэффициентов вариальности у пациентов с СД 1 типа

Параметр	Коэффициент Спирмена	Уровень р
Тау протеин / Mean	0,270	0,031
Тау протеин / St.dev.	0,375	0,002
Тау протеин / CONGA	0,006	0,962
Тау протеин / LI	0,248	0,049
Тау протеин / JINDEX	0,372	0,002
Тау протеин / LBGI	-0,055	0,666
Тау протеин / HBGI	0,459	0,000
Тау протеин / MVALUE	0,249	0,048
Тау протеин / MAG	0,250	0,048
Тау протеин / MAGE	0,304	0,015

Примечание. MEAN – среднее значение гликемии, St.dev. – стандартное отклонение, CONGA – индекс длительного повышения гликемии, LI – индекс лабильности гликемии, JINDEX – индикатор качества контроля гликемии, LBGI – индекс риска гипогликемии, HBGI – индекс риска гипергликемии, MVALUE – среднее значение гликемии, MAG – среднечасовая скорость изменения гликемии, MAGE – средняя амплитуда колебаний гликемии.

При проведении корреляционного анализа в группе пациентов с СД 1 типа была выявлена положительная корреляционная связь тау протеина с уровнями гликемии натощак, гликированного гемоглобина и MoCA-тестом ($r=0,6$, $p<0,001$; $r=0,5$, $p<0,001$; $r=0,9$, $p<0,001$). В группе пациентов с СД 2 типа была найдена связь низкой значимости уровня тау протеина с наличием когнитивных расстройств ($r=0,2$, $p<0,001$) и высокой – с возрастом пациентов ($r=0,8$, $p<0,001$). Значимые корреляции коэффициентов вариальности и связи с тау протеином были выявлены только в группе с СД 1 типа (табл. 6).

Обсуждение

СД ассоциирован с когнитивными нарушениями, которые проявляются в виде клинических симптомов снижения памяти, внимания, а также скорости обработки различной информации и исполнительных функций [10, 11]. В нашем исследовании у пациентов с СД 1 типа регистрируется снижение зрительно-конструктивных навыков и внимания, а при СД 2 типа наиболее выражено снижение памяти и беглости речи. В качестве основного механизма развития данных нарушений Holmes et al. предлагает рассматривать изменения уровня глюкозы, включающие как гипогликемию, так и гипергликемию [12]. В результате оценки данных было выявлено, что хроническая гипергликемия и ее вариальность ассоциированы с когнитивными расстройствами при СД. Кроме того, имеются исследования тау-зависимых механизмов когнитивных расстройств при СД. При индуцированном экспериментальном СД выявляет-

ся гиперфосфорилирование тау протеина в коре и гиппокампе [13]. Также появляются исследования тау протеина в спинномозговой жидкости пациентов с СД 1 и 2 типа, которые показывают его значимое увеличение по сравнению со таковым у здоровых людей [14, 15]. В данном исследовании была проведена оценка уровня тау протеина в сыворотке пациентов с СД 1 и 2 типа, которая показала значимо высокие уровни тау протеина у пациентов с когнитивными расстройствами.

Заключение

Пациенты с СД 1 и 2 типа имеют когнитивные нарушения, которые ассоциированы с повышением уровня тау протеина в сыворотке плазмы, что указывает на патофизиологическую роль таупатии в развитии осложнений со стороны центральной нервной системы при СД. Также выявлена связь неудовлетворительной компенсации углеводного обмена с повышением уровня тау протеина у пациентов с СД 1 типа, что указывает на вклад хронической гипергликемии и вариальности глюкозы в развитие когнитивных расстройств.

Литература

1. Seaquist E.R. The Final Frontier: How Does Diabetes Affect the Brain? *Diabetes*. 2010;59(1):4–5. DOI: 10.2337/db09-1600.
2. Jacobson A.M., Musen G., Ryan C.M. et al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group*. *N Engl J Med*. 2007;356(18):1842–1852.
3. Launer L., Miller M., Williamson J. et al. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *Lancet neurology*. 2011;10:969–977.
4. Biessels G.J., Staekenborg S., Brunner E. et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2006;5(1):64–74.
5. Moheet A., Mangia S., Seaquist E.R. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1353:60–71.
6. Johnson G.V., Stoothoff W.H. Tau phosphorylation in neuronal cell function and dysfunction. *J Cell Sci*. 2004;117:5721–5729.
7. Deng Y., Li B., Liu Y. et al. Dysregulation of insulin signaling, glucose transporters, O-GlcNAcylation, and phosphorylation of tau and neurofilaments in the brain: implication for Alzheimer's disease. *Am J Pathol*. 2009;175:2089–2098.
8. Abbondante S., Baglietto-Vargas D., Rodriguez-Ortiz C.J. et al. Genetic ablation of tau mitigates cognitive impairment induced by type 1 diabetes. *Am J Pathol*. 2014;184(3):819–826.
9. Moran C., Beare R., Phan T.G. et al. Type 2 diabetes mellitus and biomarkers of neurodegeneration. *Neurology*. 2015;85(13):1123–1130.
10. Roberts R.O., Knopman D.S., Przybelski S.A. et al. Association of type 2 diabetes with brain atrophy and cognitive impairment. *Neurology*. 2014;82(13):1132–1141. DOI: 10.1212/WNL.
11. Biessels G.J., Staekenborg S., Brunner E. et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2006;5:64–74.
12. Holmes C.S., Hayford J.T., Gonzalez J.L., Weydert J.A. A survey of cognitive functioning at difference glucose levels in diabetic persons. *Diabetes Care*. 1983;6(2):180–185. DOI: 10.2337/diacare.6.2.180.
13. Kim B., Backus C., Oh S. et al. Increased tau phosphorylation and cleavage in mouse models of type 1 and type 2 diabetes. *Endocrinology*. 2006;150:5294–5301.
14. Ouwens M.D., van Duinkerken E., Schoonenboom S.N.M. et al. Cerebrospinal fluid levels of Alzheimer's disease biomarkers in middle-aged patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2014;57:2208–2214. DOI 10.1007/s00125-014-3333-6.
15. Takalo M., Haapasalo A., Martiskainen H. et al. High-fat diet increases tau expression in the brain of T2DM and AD mice independently of peripheral metabolic status. *J Nutr Biochem*. 2014;25(6):634–641. DOI:10.1016/j.jnutbio.2014.02.003.

Эффективность применения крема с бактериородопсином у больных псориазом

Профессор О.Ю. Олисова, И.С. Максимов, к.м.н. А.С. Алленова

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Псориаз — хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся образованием папуло-сквамозных очагов. Разработка эффективных и безопасных топических препаратов остается актуальной для легких и средних форм тяжести псориаза. Недавно появившийся косметический продукт бактериородопсин (ретинольсодержащий хромопротеид) может применяться у больных псориазом.

Цель исследования: оценить эффективность и переносимость дневного и ночного кремов, содержащих бактериородопсин, у пациентов с псориазом.

Материал и методы: в исследование было включено 30 пациентов (19 мужчин и 11 женщин) с легкой (27) и средней степенью тяжести течения вульгарного псориаза в возрасте от 18 до 79 лет, средний возраст — $43,9 \pm 11,5$ года. Оценка эффективности средства была проведена с помощью конфокальной лазерной сканирующей микроскопии *in vivo* на 0-й и 2-й нед., определение индексов PASI проводилось на 0-й, 2-й, 4-й нед., дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) — на 0-й, 4-й нед.

Результаты исследования: через 4 нед. применения кремов наблюдалось значительное снижение индекса PASI (среднее значение $6,3 \pm 2,6$ на 0-й нед. и $2,0 \pm 1,6$ на 4-й нед.) ($p < 0,05$). Отмечалось значительное улучшение качества жизни больных (средний балл ДИКЖ на 0-й нед. $11,9 \pm 3,21$ и $3,9 \pm 2,0$ на 4-й нед.) ($p < 0,05$). На 4-й нед. у 86,6% пациентов (26 из 30) было отмечено клиническое улучшение в виде снижения индекса PASI более чем на 50% ($p < 0,05$). У 9 больных индекс PASI уменьшился на 50%, у 8 — на 75%, у 5 — на 90%, у 4 — на 100%.

Заключение: кремы, содержащие бактериородопсин, способствуют быстрому разрешению клинических проявлений заболевания, улучшению качества жизни больных, что подтверждается результатами конфокальной микроскопии и снижением средних показателей индексов PASI и ДИКЖ на 68% и 67% соответственно.

Ключевые слова: псориаз, бактериородопсин, ретиноиды, терапия псориаза, Restet.

Для цитирования: Олисова О.Ю., Максимов И.С., Алленова А.С. Эффективность применения крема с бактериородопсином у больных псориазом. РМЖ. 2019;4:54–58.

ABSTRACT

Effectiveness of cream with bacteriorhodopsin in patients with psoriasis

O.Yu. Olisova, I.S. Maximov, A.S. Allenova

Sechenov University, Moscow

Psoriasis is a chronic immune-mediated inflammatory skin disease, characterized by a papulosquamous eruption. Effective and safe topical preparations development for mild to moderate psoriasis remains a critical problem. Bacteriorhodopsin, a retinal containing chromoprotein, recently appeared in the cosmetic market and can be used by patients with psoriasis.

Aim: to evaluate efficacy and tolerance of day and night cream with bacteriorhodopsin in patients with psoriasis.

Patients and Methods: the study enrolled 30 patients (19 men and 11 women), aged 18 to 79 years (average age was 43.9 ± 11.5), with mild (27/30) and moderate (3/30) severity vulgar psoriasis. Medication effectiveness study was carried out using confocal laser scanning microscopy *in vivo* on the 0th and 2nd week, PASI indices determination was carried out on the 0th, 2nd, 4th week, dermatology specific quality of life (DSQL) — on the 0th, 4th week.

Results: 4 weeks after beginning the cream treatment course, there was a significant PASI reduction (average score 6.3 ± 2.6 in week 0 compared to 2.0 ± 1.6 in week 4) ($p < 0.05$). There was a significant improvement in the patient's life quality: average DSQL in week 0 was 11.9 ± 3.21 compared to 3.9 ± 2.0 in week 4 ($p < 0.05$). In week 4, 86,6% of patients (26/30) achieved clinical improvement with PASI decrease more than 50% ($p < 0.05$). Nine patients achieved a 50% PASI decrease, eight — 75%, five — 90%, four — 100%.

Conclusion: creams with bacteriorhodopsin contribute to the rapid elimination of disease clinical manifestations and improve life quality, which is confirmed by the results of the confocal microscopy and the PASI and DSQL average indices decrease to 68% and 67% respectively.

Keywords: psoriasis, bacteriorhodopsin, retinoids, psoriasis therapy, Restet.

For citation: Olisova O.Yu., Maximov I.S., Allenova A.S. Effectiveness of cream with bacteriorhodopsin in patients with psoriasis. RMJ. 2019;4:54–58.

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз — хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи, которое поражает приблизительно 2–3% населения во всех странах мира. Дебют

заболевания приходится на средний возраст: первый пик заболеваемости — в 15–20 лет, второй — в 55–60 лет [1, 2]. Лечение направлено на устранение симптомов заболевания путем уменьшения воспаления, инфильтрации, шелуше-

ния [3]. Примерно 60% пациентов используют только местную терапию, а 33% — топические средства в комбинации с базовой системной терапией [4].

Местные средства являются эффективными при лечении легких и средних форм псориаза. К ним относятся глюкокортикостероидные гормоны (ГКС), аналоги витамина D, ретиноиды, препараты дегтя, кератолитические средства (салициловая кислота, мочевины), эмульсии. Топические ГКС являются препаратами первой линии. Они оказывают выраженное противовоспалительное, иммуносупрессивное, антипролиферативное действие. К сожалению, при длительном использовании топических ГКС формируется тахифилаксия, кроме того, данная группа препаратов имеет ряд побочных эффектов, таких как атрофия, стрии, инфекционные осложнения, телеангиэктазии, гипопигментация [2, 5]. Для улучшения профиля безопасности и высокого уровня эффективности топических ГКС используют их комбинацию с кальципотриолом или ретиноидами [3, 6]. Единственный разрешенный в настоящее время для местной терапии псориаза ретиноид — тазаротен (не зарегистрирован в России). Он связывается с рецепторами ретиноидной кислоты (RAR) на клеточной мембране кератиноцитов, затем транспортируется в ядро. Изменяя транскрипцию генов, он влияет на нормализацию дифференцировки кератиноцитов, уменьшает воспаление и гиперпролиферацию эпидермиса [7]. Обладая выраженным клиническим эффектом, тазаротен имеет частые побочные эффекты при аппликации на кожу в виде эритемы, раздражения, жжения [8, 9].

Таким образом, разработка эффективных и безопасных местных средств остается актуальной проблемой в дерматологии. На сегодняшний день в России появилось косметическое средство под маркой Restet, которое содержит светочувствительный белок бактериородопсин. В молекуле бактериородопсина имеется активная форма витамина А, поэтому его называют биоактивным ретиноидом. Это вещество выделяют из *Halobacterium salinarum* — галофильной археобактерии, которая распространена в соленых болотах и озерах. Данная бактерия не обладает патогенными свойствами и широко используется в косметической и фармацевтической промышленности. Механизм действия крема связан со способностью светочувствительного белка активно доставлять ретиналь в ядра клеток [10].

Цель исследования: оценить эффективность и переносимость дневного и ночного кремов с бактериородопсином при наружном применении у пациентов с псориазом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования — проспективное открытое исследование. Срок наблюдения — 4 нед. Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

В результате обследования пациентов с псориазом, обратившихся в клинику кожных и венерических болезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова, в исследование было включено 30 пациентов с вульгарным псориазом легкой и средней сте-

пени тяжести, стационарной стадии. Возраст пациентов — от 18 до 79 лет, средний возраст — $43,9 \pm 11,5$ года. Пациенты не получали на момент рекомендации крема местную терапию в течение 1 мес., системную — в течение 3 мес. Длительность заболевания варьировала от 2 мес. до 30 лет. В основном высыпания были представлены ограниченными очагами поражения, максимальное значение индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index — индекс распространенности и тяжести псориаза) не превышало 13 баллов.

Всем больным было рекомендовано применение дневного и ночного кремов, содержащих бактериородопсин. Кремы следовало наносить тонким слоем на чистую поверхность пораженных участков кожи: 7 дней 2 р./сут (утром и вечером) применялся ночной крем, далее 3 дня утром — дневной крем, а вечером — ночной крем. Кремы применялись в течение 4 нед.

Критерии включения: в исследовании участвовали мужчины и женщины старше 18 лет, с диагнозом «вульгарный псориаз» легкой или средней степени тяжести, стационарной стадии.

Основные критерии не включения и исключения: прогрессирующая стадия вульгарного псориаза, гиперчувствительность к компонентам кремов.

Оценку эффективности применения кремов проводили с помощью расчета индекса PASI на 0-й, 2-й, 4-й нед. наблюдения, ДИКЖ (дерматологический индекс качества жизни) — на 0-й и 4-й нед. Дополнительно с целью подтверждения эффективности и безопасности применяли лазерную сканирующую конфокальную микроскопию *in vivo* на 0-й и 2-й нед [11].

Полученные результаты подвергли *статистической обработке* с помощью программы Microsoft Excel. Были применены методы описательной статистики для признаков в наблюдаемом примере с расчетом средней арифметической величины и стандартного отклонения от нее.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Через 4 нед. применения кремов наблюдалось значительное снижение индекса PASI (среднее значение $6,3 \pm 2,6$ на 0-й нед. по сравнению с $2,0 \pm 1,6$ на 4-й нед.) ($p < 0,05$). Отмечалось значительное улучшение качества жизни больных: средний балл ДИКЖ на 0-й нед. — $11,9 \pm 3,21$ по сравнению с $3,9 \pm 2,0$ на 4-й нед. ($p < 0,05$) (табл. 1).

Через 2 нед. применения кремов у 13 пациентов было достигнуто PASI 50, у 6 пациентов — PASI 75, у 2 пациентов — PASI 90. На 4-й нед. 86,6% пациентов (26 из 30) достигли клинического улучшения в виде снижения индекса PASI более чем на 50% ($p < 0,05$). У 9 больных индекс PASI уменьшился на 50%, у 8 — на 75%, у 5 — на 90%, у 4 — на 100%.

Отмечалось также уменьшение индекса ДИКЖ, что говорит об улучшении качества жизни пациентов. Через 4 нед. применения кремов индекс ДИКЖ у пациентов с PASI 90 и PASI 100 в среднем снизился на 79,1% с 10,1 балла до 2,1 балла ($p < 0,05$). У пациентов с PASI 75 индекс ДИКЖ уменьшился на 69% с 11,3 балла до 3,5 балла ($p < 0,05$).

Таблица 1. Динамика индексов PASI и ДИКЖ в процессе применения кремов, содержащих бактериородопсин

Название индекса	Среднее значение W0 (неделя 0)	Среднее значение W2 (неделя 2)	Среднее значение W4 (неделя 4)	Разница (между 0 и 4 неделями)	Уменьшение индексов в %
PASI	6,32	3,58	2,01	4,31	68,21
ДИКЖ	11,97	—	3,90	8,07	67,41

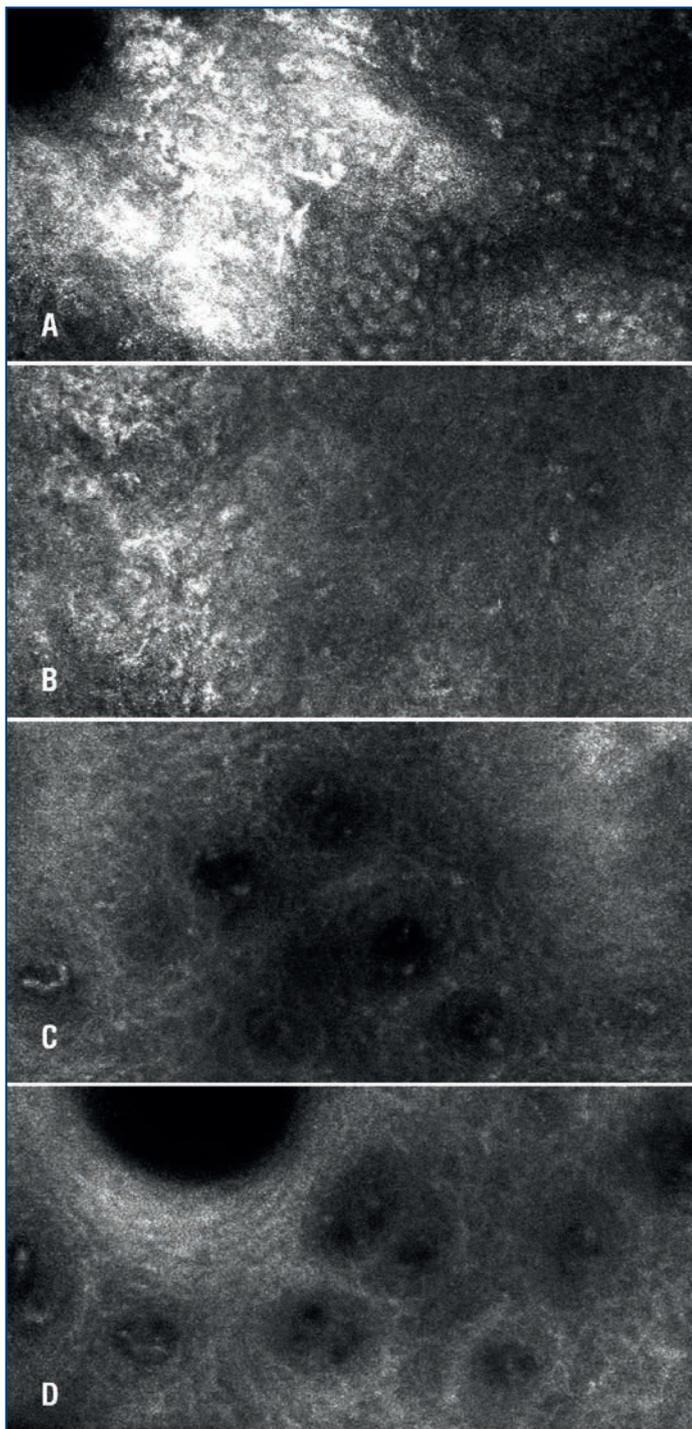


Рис. 1. Конфокальная микроскопия до лечения

A – нарушение нормального строения эпидермиса, гипер- и паракератоз в эпидермисе; B – формирующиеся микроабсцессы Мунро в эпидермисе, экзоцитоз; C – расширенные сосуды верхней части дермы, акантоз, высокое расположение сосочков, периваскулярный инфильтрат; D – значительно расширенные сосуды сосочков, выраженный дермальный инфильтрат

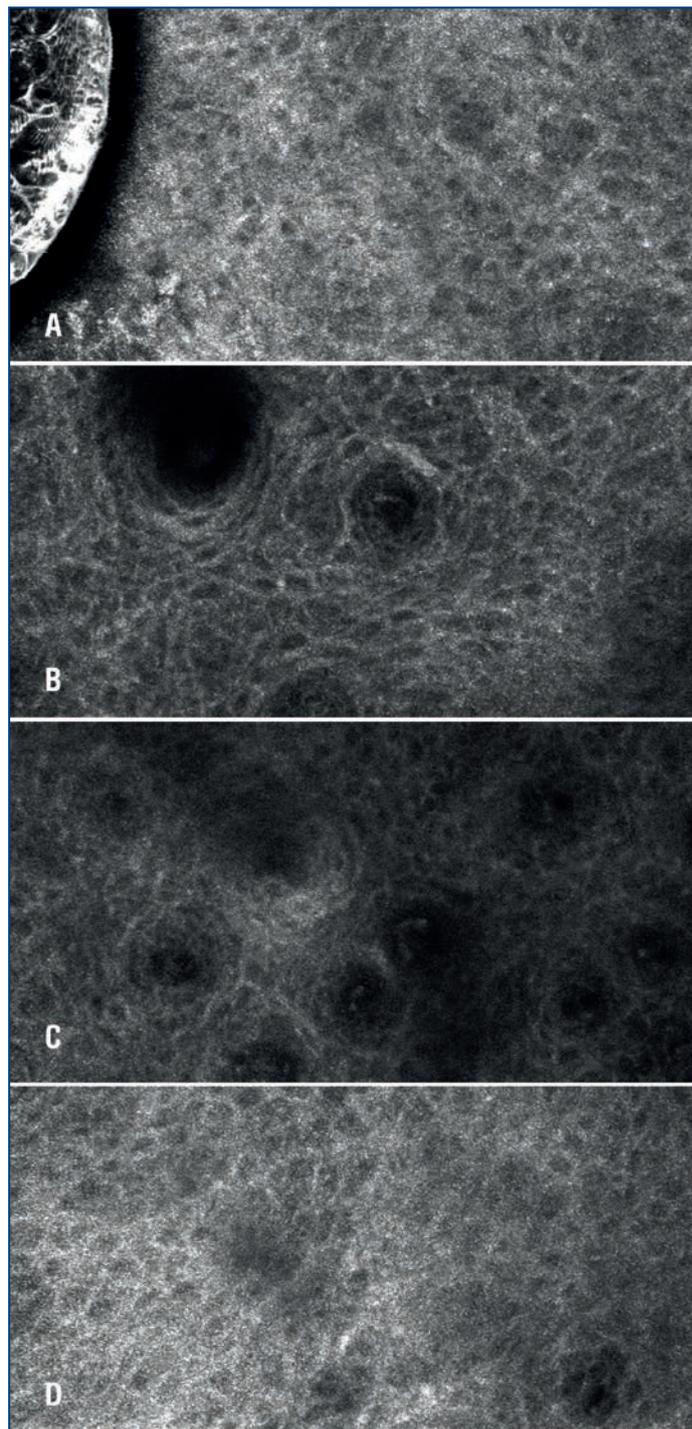


Рис. 2. Конфокальная микроскопия через 2 нед. после начала лечения

A – значительный регресс гипер- и паракератоза в эпидермисе, видны небольшие участки дискератоза; B – частичный регресс патологических изменений, нормализация структуры эпидермиса на большей площади исследуемого участка, признаки незначительного воспаления; C – нормализация структур сосочковой дермы, регресс периваскулярного инфильтрата, уменьшение диаметра сосудов дермы; D – регресс гиперкератоза и паракератоза, акантоз отсутствует; остаточный воспалительный инфильтрат

Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия *in vivo* была выполнена пациентам на одних и тех же участках кожи с высыпаниями до лечения и через 2 нед. от начала терапии. До лечения у всех пациентов наблюдались следующие признаки псориаза различной степени выраженности (рис. 1 A–D): значительное утолщение ро-

гового слоя эпидермиса, на отдельных участках в поле зрения были заметны явления паракератоза и дискератоза, верхушки сосочков дермы были расположены значительно выше и визуализировались на некоторых участках на уровне нижних слоев эпидермиса, что соответствует папилломатозу. Кроме того, в роговом слое наблюда-

RESTET

БИОМОЛЕКУЛЯРНАЯ
КОСМЕТИКА

КЛИНИЧЕСКИ ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ПСОРИАЗЕ *

ИННОВАЦИОННОЕ
СРЕДСТВО ОТ ПСОРИАЗА,
АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА
И НЕЙРОДЕРМИТА



Единый номер по Москве:
8 495 120 77 82
Единый номер по России:
8 800 222 60 97

www.restet.ru

РЕКЛАМА



7 ДНЕЙ

ДО ПЕРВЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

14 ДНЕЙ

ДО ПОЛНОГО ОЧИЩЕНИЯ КОЖИ

90%

ЭФФЕКТИВНОСТЬ, НА ОСНОВЕ
СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ



1 Светочувствительный белок бактериородопсин обеспечивает доставку ретиноидов в ядро клетки



2 Под воздействием кванта света ретиноиды перезапускают обменные процессы в клетках



3 Нормализирует пролиферацию эпидермиса

- Устраняет зуд и десквамацию;
- Способствует разрешению эфлоресценций;
- Устраняет явления паракератоза;
- Способствует элиминации оксидов и продуктов метаболизма;
- Обеспечивает нормализацию пролиферации эпидермиса;
- Восстанавливает тургор кожи;
- Обладает anti-age эффектом.



Основное вещество:

природный ретиноид бактериородопсин

* Исследование по применению комплекса кремов «Restet» для ухода за кожей при псориазе, период 4 недели. Клиника кожных и венерических болезней им. И.М.Рахманова Первого МГМУ им. И.М.Сеченова



Рис. 3. Клинические наблюдения применения кремов, содержащих бактериородопсин (PASI 75–100)

лись микроабсцессы Мунро, в дерме — расширенные сосуды, значительная инфильтрация, в т. ч. была заметна периваскулярная инфильтрация. При исследовании через 2 нед. от начала лечения по результатам конфокальной микроскопии у всех пациентов наблюдалась положительная динамика (рис. 2 А–D) в виде нормализации структур эпидермиса и дермы, при этом у большинства пациентов эти изменения были выражены в значительной степени. В частности, у всех пациентов произошло значительное уменьшение гиперкератоза, нормализация соотношения толщины слоев эпидермиса и дермы, однако у части пациентов сохранялось небольшое утолщение эпидермиса. Также у некоторых пациентов сохраняется расширение сосудов дермы, однако не такое значительное, как до лечения, а также слабовыраженная инфильтрация на некоторых участках. Таким образом, выявленные в течение 2 нед. лечения изменения структур кожи можно расценивать как выраженную положительную динамику, что доказывает высокую клиническую эффективность исследуемых средств. В соответствии с полученными на 2-й нед. лечения результатами для достижения наилучшего клинического эффекта можно рекомендовать 4-недельный курс применения.

Кроме того, в ходе исследования было отмечено, что более быстрый эффект от нанесения кремов наступал у пациентов, имевших высыпания на открытых участках кожного покрова. Возможно, это связано с фотосенсибилизирующим эффектом и биохимическими процессами, в основе

которых лежит фотохимический цикл превращений бактериородопсина [12].

Побочных эффектов, нежелательных явлений от применения кремов обнаружено не было ни в одном случае.

При опросе пациенты отмечали быстрое впитывание, легкую текстуру, приятный запах ночного крема. Дневной крем, по мнению большинства пациентов, имеет более плотную текстуру. Желание дальше использовать кремы Restet высказало более 80% пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Средства Restet, содержащие бактериородопсин, являются эффективными для купирования симптомов псориаза, что подтверждается результатами исследования: в целом положительный эффект был отмечен у 86,6% пациентов (26 из 30); при этом улучшение состояния кожи в области высыпаний достигли 9 из 30 пациентов, значительное улучшение отмечалось у 8 из 30 пациентов, полный и почти полный регресс высыпаний наблюдался у 9 из 30 пациентов (рис. 3). Таким образом, данные кремы способствуют быстрому разрешению клинических проявлений псориаза и улучшению качества жизни больных, что подтверждается результатами конфокальной микроскопии и снижением индексов PASI и ДИКЖ на 68% и 67% соответственно.

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

Состояние вегетативной нервной системы у пациентов с хроническими дерматозами

А.В. Горшкова, Д.М.Н. Ю.Э. Русак, Д.Б.Н. С.Н. Русак, К.М.Н. Е.Н. Ефанова

БУ ВО «Сургутский государственный университет»

РЕЗЮМЕ

На сегодняшний день проблема распространенности хронических дерматозов остается актуальной. Нередко хронические дерматозы протекают на фоне соматической патологии, отягощающей проявления кожного процесса. Состояние вегетативной нервной системы у лиц с хроническими дерматозами остается малоизученным, в этой связи аспект исследования взаимосвязи показателей состояния вегетативного статуса у больных хроническими дерматозами с проявлениями кожного процесса является актуальным. В группу исследования вошли пациенты с болезнями кожи и подкожно-жировой клетчатки (класс XII по МКБ-10). Критерии отбора: хронические неинфекционные дерматозы. В исследовании приняли участие 20 пациентов с хроническими дерматозами в анамнезе, из них 10 человек с псориазом, 10 — с экземой. Отягощенная наследственность по дерматологии отмечалась у 4 пациентов. Средний возраст респондентов — 35,7 года, лиц мужского пола — 13, женского — 7. Наличие сразу нескольких соматических заболеваний, т. е. коморбидность, отмечалась у 7 человек (35%). Для 16 пациентов (75%) характерным фактом являлось преобладание ваготонии, для 4 (25%) — эутонии. Таким образом, исследование позволяет сделать вывод, что у пациентов с хроническими дерматозами преобладает парасимпатическая регуляция вегетативной нервной системы.

Ключевые слова: вегетативная нервная система, хронические дерматозы, вариабельность сердечного ритма, экзема, псориаз, пациенты, пульсоксиметр.

Для цитирования: Горшкова А.В., Русак Ю.Э., Русак С.Н., Ефанова Е.Н. Состояние вегетативной нервной системы у пациентов с хроническими дерматозами. РМЖ. 2019;4:59–61.

ABSTRACT

Autonomic nervous system condition in patients with chronic dermatoses

A.V. Gorshkova, Yu.E. Rusak, S.N. Rusak, E.N. Efanova

Surgut State University

Nowadays, the problem of chronic dermatoses prevalence remains relevant. Typically, chronic dermatoses occur in the setting of somatic pathology, aggravating the skin process manifestation. The autonomic nervous system condition in patients with chronic dermatoses remains poorly understood. In this regard, the studying aspect of the relationship between autonomic status condition parameters in patients with chronic dermatoses and skin process manifestations is relevant. The study group included patients with skin and subcutaneous fat diseases (class XII for ICD-10). The selection criteria concerned chronic non-infectious dermatoses. The study involved 20 patients (13 men and 7 women of the average age 35.7 years old) with a history of chronic dermatoses: 10 of them with psoriasis, 10 — with eczema. Family history in dermatology was observed in four. Several somatic diseases presence in one patient, i.e. comorbidity, was observed in 7 subjects (35%). In 16 patients (75%), a distinctive fact was the vagotonia predominance, and in 4 (25%) — eutonia. Thus, the conducted studies allow concluding that the parasympathetic nervous system prevails in patients with chronic dermatoses.

Keywords: autonomic nervous system, chronic dermatoses, heart rate variability, eczema, psoriasis, patients, pulse oximeter.

For citation: Gorshkova A.V., Rusak Yu.E., Rusak S.N., Efanova E.N. Autonomic nervous system condition in patients with chronic dermatoses. RMJ. 2019;4:59–61.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день проблема распространенности хронических дерматозов остается актуальной. Это привлекает к себе пристальное внимание ученых и общественности. У 48–67% дерматологических больных патологический процесс носит хронический характер [1, 2]. По данным А.А. Кубанова, заболеваемость болезнями кожи в РФ продолжает оставаться стабильно высокой — 4710,5 на 100 тыс. населения. Большая часть регистрируемой заболеваемости приходится на atopический дерматит (234,3 на 100 тыс. населения) и псориаз (65,8 на 100 тыс. населения) [3].

Так, актуальность проблемы atopического дерматита обусловлена постоянным увеличением числа людей, страдающих этим заболеванием, и утяжелением клинических

проявлений дерматита в различных возрастных группах. Как хронический дерматоз, atopический дерматит имеет раннее начало, длительное рецидивирующее течение, отличается быстротой перехода острых форм в хронические, учащением за последние годы тяжелых вариантов заболевания, торпидных к традиционному лечению [4, 5].

Согласно данным официальной статистики в России atopический дерматит диагностирован у 1290 человек на 100 тыс. обследованного населения. Распространенность atopического дерматита в экономически развитых странах составляет 5% (среди детей — 10–28%, среди взрослых — 1–3%). Почти у 90% больных в РФ atopический дерматит возникает на первом году жизни, заболеваемость среди детей достигает 15–30%, среди взрослого населения —

2–10%. Раннее начало заболевания в 45% случаев регистрируется в течение первых 6 мес., в 60% — в течение 1-го года жизни, в 85% — в возрасте от 1 года до 5 лет.

Распространенность атопического дерматита и атопии возрастает. Несмотря на то, что эффективность лечения атопического дерматита повышается с каждым десятилетием, более чем у 50% больных в дальнейшем возникают какие-либо признаки атопического дерматита или экземы [6].

Удельный вес больных псориазом составляет от 17% до 40% [7]. При всем многообразии методов лечения ни один из них не гарантирует полного излечения, а частая манифестация заболевания в трудоспособном возрасте способствует социальным и экономическим потерям [8].

Среди стран Европы самые высокие показатели распространенности псориаза отмечены у жителей Норвегии — 4,8%. В России заболеваемость псориазом составила, по данным исследования International Data Base (2004), 2,02%, это соответствует примерно 2,8 млн человек, что во много раз больше данных официальной статистики [9].

Мужчины и женщины болеют одинаково часто. Дебют заболевания в большинстве случаев отмечается до 10 лет у 11,6% пациентов, до 20 лет — у 46%, до 30 лет — у 61,6%. Выделяют два пика заболеваемости: у мужчин — 27,5 и 54,5 года; у женщин — 15,5 и 54,5 года.

По данным литературы, за последнее время отмечается, что псориаз является системным заболеванием. Он имеет тесную связь с метаболическим синдромом, сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, является причиной серьезных психологических проблем, поводом для самоизоляции, социальной дезадаптации [10–13]. Все эти моменты свидетельствуют о том, что заболеваемость псориазом становится социально значимой проблемой как в России, так и за ее пределами [14].

Высокий уровень заболеваемости псориазом на современном этапе развития цивилизации объясняется стремительным темпом жизни общества, увеличением эмоциональной нагрузки, требующей огромных нервных и интеллектуальных усилий. Исходя из этого, псориаз нередко относят к группе так называемых «болезней цивилизации» [15].

Нередко хронические дерматозы протекают на фоне соматической патологии, отягощающей проявления кожного процесса. В ранее проведенных исследованиях нами было выявлено, что большую часть пациентов с хроническими дерматозами, проживающих в условиях, приравненных к районам Крайнего Севера, составляют лица молодого трудоспособного возраста. Значительная часть пациентов связывает начало заболевания со стрессом и отягощенным наследственным анамнезом. У 42% пациентов выявлена сопутствующая соматическая патология [16].

При всех формах хронических дерматозов в организме больных обнаруживают иммунные, метаболические, структурно-функциональные сдвиги — важные патогенетические факторы этих заболеваний, однако механизмы развития хронических дерматозов остаются недостаточно изученными. Многими исследователями предложены теории этиопатогенеза хронических заболеваний кожи, которые берут за основу признание одного патогенетического звена решающим фактором патологического процесса хронического дерматоза [17].

Мало изучены особенности вегетативной регуляции при хронических дерматозах, научных исследований на эту тему проводится недостаточно. А это имеет немаловажное зна-

чение, т. к. нарушение баланса между симпатическим и парасимпатическим отделом вегетативной нервной системы (ВНС) делает организм уязвимым к патологическим воздействиям [18, 19]. Имеются различные взгляды на соотношения вегетативной регуляции, их влияние на течение дерматозов.

В последнее время выявлены четкие взаимосвязи между состоянием ВНС и патологией сердечно-сосудистой системы [20], но состояние ВНС у лиц с хроническими дерматозами остается малоизученным, что делает целесообразным проведение исследования в данном направлении.

СОБСТВЕННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Для оценки состояния ВНС у пациентов с хроническими дерматозами мы наблюдали 20 пациентов с болезнями кожи и подкожно-жировой клетчатки (класс XII по МКБ-10). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Все пациенты были представителями российской популяции, проживали на территории г. Сургута. Средняя длительность проживания на Севере составила 20 лет.

Среди пациентов, включенных в исследование, 10 человек были с псориазом, 10 — с экземой. Средний возраст респондентов — 35,7 года. Лиц мужского пола — 13, женского — 7. 14 пациентов (70%) имели избыточную массу тела (ИМТ 25,6–35,1). У всех пациентов было одно или несколько сопутствующих заболеваний: патология желудочно-кишечного тракта у 7 респондентов (35%), сердечно-сосудистой системы — у 5 (25%), опорно-двигательного аппарата — у 4 (20%), органов дыхания — у 3 (15%), эндокринной системы — у 4 (20%), мочеполовой системы — у 1 (5%), нервной системы — у 1 (5%), глаз — у 1 (5%).

Состояние ВНС оценивалось неинвазивным методом по показателям variability сердечного ритма (ВСР) с помощью аппарата пульсоксиметра «Элокс». Прибор обеспечен программным продуктом ELOGRAPH, который в автоматическом режиме позволяет отображать изменение ряда спектральных и интегральных показателей ВСР в режиме реального времени, например: непрерывное вычисление и цифровую индикацию значения степени насыщения гемоглобина крови кислородом (SpO_2); показатели активности симпатического (СИМ) и парасимпатического (ПАП) отделов ВНС; NN (мс) — длительность кардиоинтервалов; SDNN (мс) — среднее 5-минутное отклонение по всей записи кардиоинтервалов (NN); HRV index — триангулярный индекс — интеграл плотности распределения (общее количество кардиоинтервалов), отнесенный к максимуму плотности распределения, ИБ — индекс напряженности регуляторных систем Р.М. Баевского [21].

Характерный пример регистрации показателей с использованием программного продукта ELOGRAPH представлен на рисунке 1.

Для оценки баланса регуляции со стороны симпатического и парасимпатического отделов ВНС нами используются индексы показателей СИМ и ПАП, имеющие одинаковую размерность: менее 16 усл. ед. — слабая активность; 16–30 усл. ед. — умеренная активность, более 30 усл. ед. — высокая активность.

В подавляющем большинстве случаев — у 16 человек (75%) — преобладал индекс активности парасимпатического звена ВНС (ПАП); у 10 пациентов этот показатель выражался в виде слабой активности (ниже 16 ед.), у 6 больных

отмечалась умеренная активность (от 16 до 30 ед.). У 4 человек (25%) преобладал индекс активности симпатического звена ВНС (СИМ), который выражался в виде слабой активности (ниже 16 ед.) у 3 пациентов, умеренная активность (от 16 до 30 ед.) отмечалась лишь у 1 больного.

Был оценен вегетативный тонус, который характеризует степень напряжения (базальный уровень активности) функционирования того или иного органа (сердце, легкие и др.) или физиологической системы (сердечно-сосудистая, дыхательная и др.) в состоянии относительного покоя. Он определяется поступающей на орган импульсацией по постганглионарным симпатическим и парасимпатическим волокнам. На состояние вегетативного тонуса оказывают влияние сегментарные и надсегментарные вегетативные центры. Влияние сегментарных вегетативных центров определяет тонус внутри системы, а надсегментарных — в организме в целом [22]. У 16 пациентов (75%) отмечалось преобладание ваготонии, у 4 (25%) — эутонии. Показатели вегетативного тонуса в зависимости от нозологии распределились таким образом, что для всех пациентов с экземой был характерен ваготонический вегетативный тонус. У пациентов с псориазом ваготония отмечалась в 60% случаев, а эутония — в 40%.

У всех женщин (7 человек) преобладала ваготония, у 4 мужчин — эутония, у 9 — ваготония.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что ваготонический вегетативный тонус и парасимпатическая вегетативная регуляция являются ведущими у пациентов с хроническими дерматозами. Это, вероятнее всего, связано с климатическими особенностями Севера, длительностью проживания в этом регионе 20 лет и более, наличием избыточной массы тела, наследственной предрасположенностью, а также наличием соматической патологии и ко-

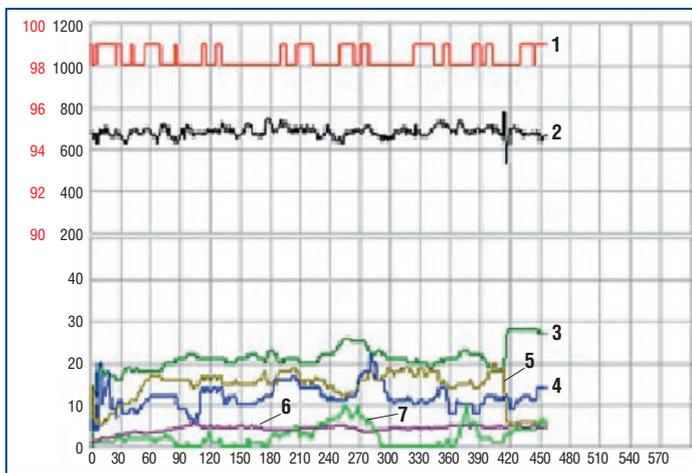


Рис. 1. Сводная картина обработки данных кардиоинтервалов в программе ELOGRAF с визуализацией отдельных характеристик у больного псориазом (А.Н.Р., 37 лет) с преобладанием симпатического тонуса ВНС (СИМ — 12 ед.)

Цифрами обозначены линии: 1 — характеризует динамику насыщения гемоглобина крови кислородом в режиме реального измерения (SPO_2 , %); 2 — длительность кардиоинтервалов (NN, мс); 3 — стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов (SDNN); 4 — показатель активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (СИМ, у. е.); 5 — ИБ (индекс напряженности регуляторных систем по Р.М. Баевскому); 6 — показатель треугольного индекса (HRV, у. е.), характеризующий интеграл плотности распределения (общее количество кардиоинтервалов), отнесенный к максимуму плотности распределения; 7 — показатель активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ПАР, у. е.).

морбидности состояния [23]. Суровыми климатическими особенностями, которые наблюдаются на Севере, являются продолжительная и холодная зима, резкие перепады температуры и атмосферного давления, недостаток ультрафиолета, измененный световой режим, геомагнитные возмущения. С одной стороны, можно предположить, что преобладающая парасимпатическая вегетативная регуляция у пациентов с хроническими дерматозами является приспособительной реакцией регуляторных систем на неблагоприятную экологическую обстановку в условиях Севера. С другой стороны, преобладание парасимпатического тонуса ВНС объясняет наличие зуда у больных экземой и псориазом.

Данная статья может рассматриваться как интересный личный опыт в практике врача-дерматовенеролога. Считаем, что вышеприведенные данные будут полезны как для дерматовенерологов, так и для врачей других специальностей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследования по оценке исходного вегетативного баланса со стороны сердечно-сосудистой системы у больных с хроническими дерматозами, такими как экзема и псориаз, выявили общие тенденции. Показатели функциональных систем организма смещались в область глубокой парасимпатикотонии, в то время как вегетативное равновесие (эутония) для пациентов с экземой практически отсутствовало, а у больных псориазом встречалось лишь в 40% случаев. Подобная закономерность позволяет отметить, что, независимо от клинической формы проявления псориаза и экземы, у всех больных наблюдались признаки вегетативных нарушений — синдром вегетативной дистонии. Такой дисбаланс в регуляции со стороны отделов ВНС с преобладанием парасимпатикотонии позволяет выдвинуть предположение о том, что оценка типа вегетативной регуляции может служить важным диагностическим аспектом патогенеза этих заболеваний. Это обстоятельство открывает перспективы разработки комплексных методов терапии хронических дерматозов в условиях Севера с учетом вегетативной регуляции со стороны ВНС.

Литература

- Скрипкин Ю.К., Бутов Ю.С. Клиническая дерматовенерология. Руководство в 2 тт. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. [Skripkin Yu.K., Butov Yu.S. Clinical dermatovenerology. Manual in two volumes. M.: GEOTAR-Media; 2009 (in Russ.).]
- Хэбиф Т.П. Клиническая дерматология. Аллергические дерматозы / пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ; 2014:232. [Habif T.P. Clinical dermatology. Allergic dermatitis. trans. from English. M.: Medpress-inform; 2014:232 (in Russ.).]
- Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Анализ состояния заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в Российской Федерации за период 2003–2016 гг. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;6:22–33. [Kubanova A.A., Kubanov A.A., Melekhina L.E., Bogdanova E.V. Analysis of morbidity of diseases of the skin and subcutaneous tissue in the Russian Federation for the period 2003–2016. Vestnik dermatology and venereology. 2017;6:22–33 (in Russ.).]
- Хайтов Р.М. и др. Эпидемиология аллергических заболеваний в России. Иммунология. 1998;3:4–9. [Khaitov P.M. et al. Epidemiology of allergic diseases in Russia. Immunology. 1998;3:4–9 (in Russ.).]
- Смирнова Г.И. Современные технологии местного лечения atopического дерматита у детей. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2003;3:75–82. [Smirnova G.I. Modern technologies of local treatment of atopical dermatitis in children. Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya. 2003;3:75–82 (in Russ.).]
- Мельников В.Л., Рыбалкин С.Б., Митрофанова Н.Н., Агейкин А.В. Современные проявления эпидемического процесса и особенности течения atopического дерматита. Фундаментальные исследования. 2014;10–8:1528–1531. [Melnikov V.L., Rybalkin S.B., Mitrofanova N.N., Ageikin A.V. Modern manifestations of the epidemic process and features of the course of atopical dermatitis. Fundamental research. 2014;10–8:1528–1531 (in Russ.).]

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

Клинические аспекты и трудности диагностики редких форм локализованной склеродермии

Д.м.н. М.М. Тлиш, к.м.н. Н.Л. Сычева, А.В. Обломий, Н.В. Сорокина, к.м.н. Ф.А. Псавок

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар

РЕЗЮМЕ

Локализованная склеродермия относится к хроническим аутоиммунным дерматозам и характеризуется появлением на различных участках тела очагов локального воспаления с последующим формированием в них склероза и/или атрофии кожи и подлежащих тканей. В статье освещены основные аспекты этиологии, патогенеза и клинических проявлений заболевания. На примере собственных наблюдений пациентов с нетипичной для бляшечной склеродермии клинической картиной демонстрируются сложности диагностического процесса.

У первой пациентки кожные высыпания на туловище были необычной кольцевидной формы и имели сходство с атрофической формой красного плоского лишая или кольцевидной гранулемой. У двух других пациенток диагностирована глубокая склеродермия на нижних конечностях, которая в своем дебюте симулировала клинические проявления васкулита, красной волчанки или токсикодермии, что привело к отсроченной постановке диагноза.

Локализованная склеродермия в некоторых случаях требует более тщательного обследования больных с применением патогистологического исследования, т. к. ранняя диагностика и своевременное начатое лечение могут остановить прогрессирование заболевания и свести к минимуму последствия атрофического и склеротического процесса, улучшив тем самым качество жизни пациента.

Ключевые слова: кожа, локализованная склеродермия, бляшечная склеродермия, глубокая склеродермия, диагностика, патогистологическое исследование.

Для цитирования: Тлиш М.М., Сычева Н.Л., Обломий А.В. и др. Клинические аспекты и трудности диагностики редких форм локализованной склеродермии. РМЖ. 2019;4:62–66.

ABSTRACT

Clinical aspects and diagnostics complications of localized scleroderma rare forms

M.M. Tlish, N.L. Sycheva, A.V. Oblomiy, N.V. Sorokina, F.A. Psavok

Kuban State Medical University, Krasnodar

Localized scleroderma refers to chronic autoimmune dermatoses and is characterized by the local inflammation foci manifestation in various body parts with subsequent skin sclerosis and/or skin atrophy formation and underlying tissues. The article highlights the main etiology, pathogenesis and clinical manifestations aspects of the disease. An in-house follow-up case study of patients with a clinical picture untypical for plaque scleroderma demonstrates the diagnostic process complexity.

The first patient had cutaneous eruptions on her body, which were of an unusual ring-shaped form and resembled the atrophic form of lichen planus or granuloma annulare. Two other patients were diagnosed with deep scleroderma on the lower extremities, which during its onset simulated clinical manifestations of vasculitis, lupus erythematosus or toxicoderma, what brought to delayed diagnosis. In some cases, localized scleroderma requires a more meticulous patients examination with pathohistological study application, as early diagnostics and timely beginning of treatment can stop disease progression and minimize atrophic and sclerotic process consequences, improving by that patient's life quality.

Keywords: skin, localized scleroderma, plaque scleroderma, deep scleroderma, diagnosis, pathohistological study.

For citation: Tlish M.M., Sycheva N.L., Oblomiy A.V. et al. Clinical aspects and diagnostics complications of localized scleroderma rare forms. RMJ. 2019;4:62–66.

ВВЕДЕНИЕ

Локализованная (ограниченная) склеродермия относится к хроническим аутоиммунным дерматозам и характеризуется появлением на различных участках тела очагов локального воспаления (эритемы, отека) с последующим формированием в них склероза и/или атрофии кожи и подлежащих тканей [1, 2]. В отличие от системной склеродермии патологический процесс не затрагивает внутренние органы.

Распространенность склеродермии составляет примерно 250 случаев на 1 млн человек. В последние десятилетия наблюдается увеличение числа больных ограниченной склеродермией. Она чаще диагностируется у лиц женского

пола. У девочек заболевание встречается в 3 раза чаще, чем у мальчиков. Среди взрослых пациентов также преобладают женщины в возрасте 40–55 лет — около 75% всех случаев склеродермии. Зачастую процесс развивается на фоне эндокринной патологии, в постменопаузальном периоде [3, 4].

Этиология остается малоизученной. Считается, что заболевание возникает из-за сложного взаимодействия генетических и экзогенных факторов. Помимо генетической предрасположенности немаловажную роль играют нарушения синтеза и обмена коллагена и гликопротеинов, патология микроциркуляторного русла, наличие дефектов гуморального и клеточного иммунитета, что способствует образованию аутоантител [5, 6].

Общепринятой классификации не существует. Выделяют следующие формы локализованной склеродермии: бляшечную, линейную, генерализованную, глубокую, пансклеротическую, буллезную склеродермию, идиопатическую атрофодермию Пазини — Пьерини, прогрессирующую гемиатрофию лица Парри — Ромберга и склероатрофический лихен [1].

Наиболее часто встречается бляшечная форма локализованной склеродермии. В типичных случаях на коже появляются розовые, розовато-сиреневые, ливидные или гиперпигментированные пятна округлой и/или полосолинейной формы, которые в дальнейшем уплотняются, кожа приобретает цвет слоновой кости с гладкой поверхностью и восковидным блеском. При прогрессировании процесса по периферии очагов наблюдается воспалительный венчик лилового или розовато-сиреневого цвета. В местах поражения кожа плохо собирается в складку, снижено или отсутствует потоотделение, функция сальных желез и рост волос нарушены. При переходе в следующую стадию в очагах развиваются атрофия кожи, телеангиэктазии, стойкая гипер- или гипопигментация [1, 7].

Линейная склеродермия встречается преимущественно у детей и подразделяется на несколько клинических разновидностей: полосолинейную (лентообразную) форму, саблевидную форму («удар саблей») и прогрессирующую гемиатрофию лица Парри — Ромберга [7, 8]. К более редким формам склеродермии относят склероатрофический лихен Цумбуша, идиопатическую атрофодермию Пазини — Пьерини, генерализованную, подкожную, узловатую (келоидоподобную), кольцевидную, буллезную и пансклеротическую. У некоторых больных могут наблюдаться проявления нескольких форм заболевания [1].

При типичном течении заболевания диагноз устанавливается на основании анамнеза и клинической картины, проведение гистологического исследования обычно не требуется [7]. Однако встречаются атипичные случаи, когда

постановка диагноза без гистологического подтверждения вызывает затруднение.

В лечении больных необходим индивидуальный подход в зависимости от формы, стадии и тяжести течения заболевания, локализации очагов поражения, возможности спонтанного регресса склероза кожи или полного разрешения очагов поражения. Целью терапии является предотвращение дальнейшего развития склерозирующего воспаления. Традиционная терапия склеродермии включает в себя назначение противовоспалительных, иммуномодулирующих, антифиброзных, ферментных, сосудистых препаратов, а также физиотерапевтические методы [1, 6, 7, 9, 10].

Клинические наблюдения

Для иллюстрации сложностей диагностики некоторых форм локализованной склеродермии приводим три собственных клинических наблюдения.

ПАЦИЕНТКА Г.

Пациентка Г., 58 лет, обратилась в консультативно-диагностическое отделение ГБУЗ ККВД МЗ КК в июле 2017 г. с жалобами на высыпания на коже груди, спины.

Из анамнеза: считает себя больной около полугода, когда после продолжительной инсоляции появились округлые гиперемированные пятна с периферическим краем белого цвета. Отмечала слабый центробежный рост элементов. К врачу не обращалась, лечение не получала.

Объективно: на коже туловища в области груди и спины визуализируются очаги цвета слоновой кости, размером 1,5–2,0 см, кольцевидной формы, с гладкой поверхностью и восковидным блеском (рис. 1 А–Г). По периферии очагов наблюдается слабовыраженный бледно-лиловый венчик. Пальпаторно отмечаются возвышение и плотность края элементов. Субъективных ощущений нет.

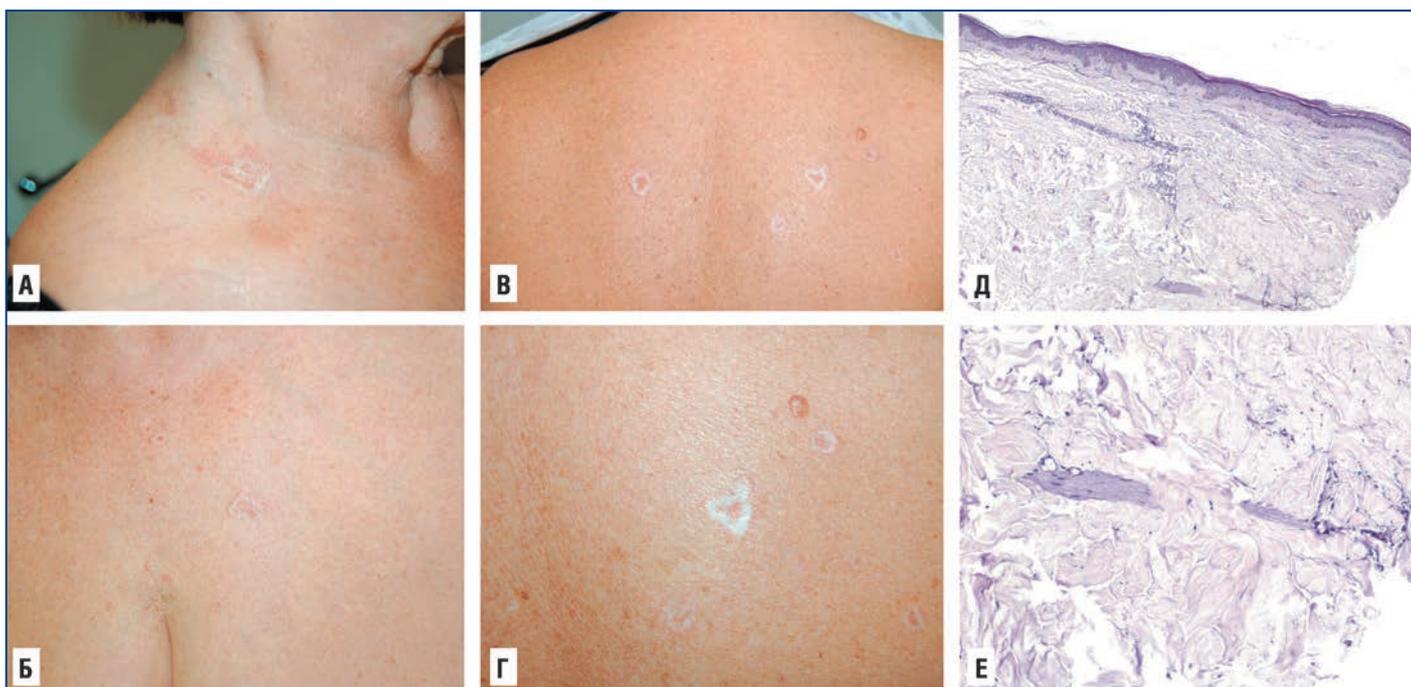


Рис. 1. Больная Г. Клиническо-патоморфологические проявления бляшечной склеродермии

А–Г – бляшки кольцевидной формы белесоватого цвета на коже груди и спины; Д – эпидермис с тенденцией к атрофии. Во всех отделах дермы отечный, утолщенный, гомогенизированный collagen. В верхних отделах дермы периваскулярные воспалительные инфильтраты. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. × 40; Е – в дерме отечный, утолщенный, гомогенизированный collagen. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. × 100

При обследовании: общий анализ крови: эритроциты — $4,7 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 121 г/л, цветовой показатель — 0,8, лейкоциты — $6,9 \times 10^9$ /л, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 4 мм/ч.

Общий анализ мочи — в пределах нормы.

Биохимический анализ крови: общий билирубин — 14,0 мкмоль/л, глюкоза — 5,5 ммоль/л, холестерин — 5,0 ммоль/л, общий белок — 69 г/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 22 Ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 18 Ед/л.

Со стороны внутренних органов: патологии не выявлено.

На основании анамнеза и клинической картины был выставлен предварительный диагноз: Склероатрофический лихен? Красный плоский лишай?

Для уточнения диагноза была проведена биопсия из патологического очага, располагающегося на коже спины (рис. 1 Д, Е). Результаты биопсии: гиперкератоз. Эпидермис с тенденцией к атрофии, сосочки сглажены на большом протяжении. Участки вакуольной дистрофии клеток мальпигиева слоя. Под эпидермисом участки гомогенизации и базофилии коллагеновых волокон. В верхних отделах дермы капилляры спазмированы, умеренные периваскулярные и диффузные гистиолимфоцитарные инфильтраты с плазматитами, примесью нейтрофилов и тучных клеток. В сетчатом слое отечный, гомогенизированный, местами фрагментированный коллаген. Потовые железы располагаются внутри дермы. Заключение: морфологическая картина с учетом клинических данных в большей степени соответствует склеродермии.

Было проведено иммунологическое обследование, пациентка консультирована ревматологом, системная склеродермия была исключена.

На основании клинической картины и данных патогистологического исследования (ПГИ) пациентке был выставлен окончательный диагноз: Бляшечная склеродермия.

Рекомендовано лечение: стимуляторы регенерации тканей, сосудистые препараты (пентоксифиллин), поливитамины с микроэлементами, наружная терапия (топические глюкокортикостероиды, топические противовоспалительные препараты).

В ходе лечения отмечалась слабовыраженная положительная динамика.

ПАЦИЕНТКА Н.

Пациентка Н., 65 лет, обратилась в консультативно-диагностическое отделение ГБУЗ ККВД МЗ КК в июне 2017 г. с жалобами на уплотнение в области правой голени и болезненность при ходьбе.

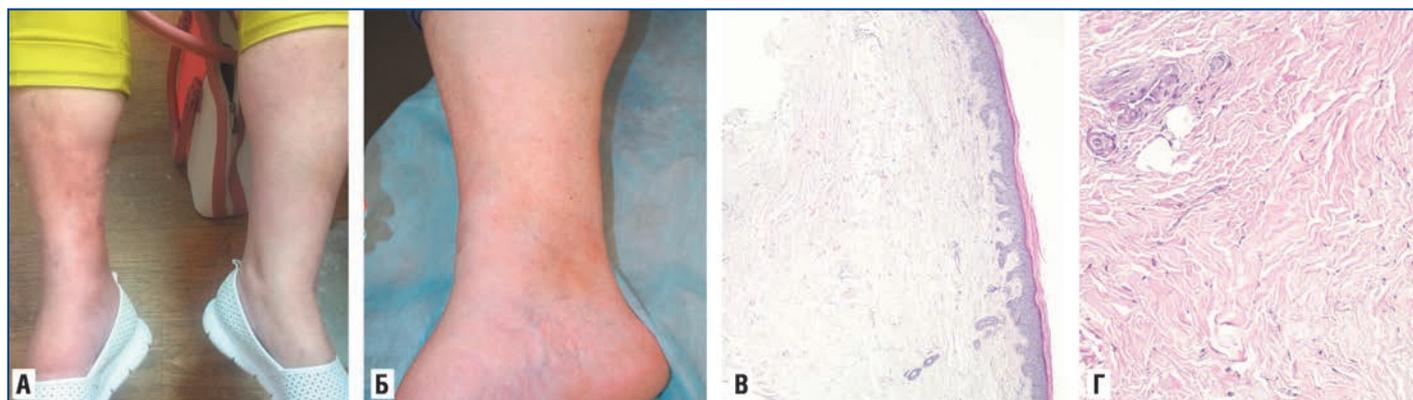


Рис. 2. Больная Н. Клиническо-патоморфологические проявления подкожной формы склеродермии

А — выраженная атрофия правой голени по сравнению с левой; Б — участок гиперпигментации и уплотнения тканей на коже передне-медиальной поверхности правой голени; В — эпидермис нормальной толщины. Дерма отечна и утолщена. Слабовыраженные периваскулярные воспалительные инфильтраты. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 40$; Г — в нижних отделах дермы отечный, утолщенный, гомогенизированный коллаген. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 100$

Из анамнеза: больна с 2008 г., когда появилась отечность и боли в области правой голени. Обратилась к дерматологу по месту жительства, который поставил предварительный диагноз: Склеродермия? Васкулит? и рекомендовал сделать биопсию кожи. Заключение ПГИ: гистологические признаки склеродермии, начальная стадия. Далее пациентка обратилась на консультацию к ангиохирургу. Был поставлен диагноз «тромбофлебит», по поводу которого периодически получала лечение (диосмин, ацетилсалициловая кислота, диклофенак, варфарин, гепаринсодержащая мазь) с незначительным эффектом. Лечение по поводу склеродермии не получала.

Объективно: на коже нижней трети передне-медиальной поверхности правой голени наблюдается слабовыраженная гиперпигментация, деформация подлежащих тканей (рис. 2 А, Б). Кожа с трудом собирается в складку. При пальпации определяются выраженная плотность и болезненность тканей. Субъективно — чувство жжения и боли при ходьбе.

При обследовании: общий анализ крови: эритроциты — $4,7 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 128 г/л, лейкоциты — $7,1 \times 10^9$ /л, СОЭ — 14 мм/ч.

Общий анализ мочи — в пределах нормы.

Биохимический анализ крови: общий билирубин — 14,0 мкмоль/л, глюкоза — 5,8 ммоль/л, холестерин — 5,6 ммоль/л, общий белок — 74 г/л, АСТ — 22 Ед/л, АЛТ — 18 Ед/л.

Флюорография грудной клетки — без патологии.

Консультация терапевта: ожирение 1 ст. ИМТ=31,9 кг/м². Остеохондроз поясничного отдела позвоночника. Со стороны внутренних органов: патологии не выявлено. На основании анамнеза и клинической картины был выставлен предварительный диагноз: Очаговая склеродермия? Васкулит?

Для уточнения диагноза была проведена глубокая биопсия из патологического очага, располагающегося на коже медиальной поверхности правой голени (рис. 2 В, Г). Результаты биопсии: эпидермис нормальной толщины. Вакуольная дистрофия клеток мальпигиева слоя. Местами повышено содержание меланина в базальном слое эпидермиса. Дерма утолщена. Поверхностные сосуды спазмированы, стенки их утолщены. Во всех отделах дермы и подкожно-жировой клетчатке отечный, утолщенный, местами гомогенизированный коллаген. Стенки сосудов резко утолщены за счет мукоидного набухания, некоторые сдавлены склерозированными тканями. Слабовыраженные периваскулярные гистиолимфоцитарные инфильтраты с примесью

нейтрофилов и фибробластов. Потовые железы и островки жировой ткани располагаются внутри дермы. Заключение: морфологическая картина с учетом клинических данных в большей степени соответствует склеродермии.

Было проведено иммунологическое обследование, пациентка консультирована ревматологом, системная склеродермия была исключена.

На основании клинической картины и данных ПГИ пациентке был выставлен *окончательный диагноз*: Очаговая склеродермия, подкожная форма.

Рекомендовано *лечение*: стимуляторы регенерации тканей, сосудистые препараты (пентоксифиллин), поливитамины с микроэлементами, наружная терапия (топические глюкокортикостероиды, топические противовоспалительные препараты).

В процессе лечения и по его окончании у пациентки отмечали положительную динамику патологического процесса — уменьшение инфильтрации и атрофии.

ПАЦИЕНТКА К.

Пациентка К., 49 лет, обратилась в консультативно-диагностическое отделение ГБУЗ ККВД МЗ КК в июне 2018 г. с жалобами на высыпания и уплотнение кожи в области голени, незначительный периодический зуд.

Из анамнеза: больна более 5 лет, когда после повышения температуры до 38 °С появились несколько гиперемированных плотных высыпаний на коже голени. Отмечала боли в мышцах. Также беспокоила отечность в области правого верхнего века. Больной был выставлен диагноз: Васкулит? Красная волчанка? После проведенного лечения «сосудистыми» препаратами наступила ремиссия. В мае 2017 г. появились аналогичные высыпания. Обратилась к дерматологу по месту жительства, который порекомендовал сделать биопсию кожи с предварительными диагнозами: Многоформная эксудативная эритема? Токсикодермия? Заключение ПГИ: атрофодермия идиопатическая Пазини — Пьерини. Больная лечилась самостоятельно метилурациловой мазью, кожный патологический процесс прогрессировал.

Объективно: на коже средней трети передней поверхности левой голени и верхней трети латеральной поверхности правой голени располагаются 2 узла 3×4 см, покрытые кожей розово-коричневого цвета с явлениями атрофии (рис. 3А). При пальпации определялась выраженная плотность тканей. Субъективно — периодический зуд при обострении.

При обследовании: общий анализ крови: эритроциты — $5,12 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 142 г/л, гематокрит — 45,70%, лейкоциты — $9,60 \times 10^9/л$, нейтрофилы — 85,80%, лимфоциты — 7,80%, моноциты — 5,00%, эозинофилы — 0,60%, базофилы — 0,10%, СОЭ — 37 мм/ч.

Общий анализ мочи — в пределах нормы.

Биохимический анализ крови: общий билирубин — 13,30 мкмоль/л, глюкоза — 5,8 ммоль/л, холестерин — 10,31 ммоль/л, общий белок — 71,43 г/л, АСТ — 10,00 Ед/л, АЛТ — 13,00 Ед/л, мочевины — 4,30 ммоль/л, креатинин — 81,00 мкмоль/л, антистрептолизин-О — 27,70 Ед/мл (норма — 0,00–200,0 Ед/мл), С-реактивный белок — 19,36 мг/л (норма — 0,00–8,00 мг/л), ревматоидный фактор — не обнаружен, С4 компонент комплемента — 0,22 г/л (норма — 0,12–0,52 г/л).

Иммунологическое обследование: ANA антиядерные антитела — 1>1:160 (отрицательно), тип свечения — крапчатое, криоглобулины — 0,050 (0,00–0,02), антитела к нативной ДНК — сомнительно (отрицательно), циркулирующие иммун-

ные комплексы — общая фракция — 0,080 ед. опт. пл. (0,040–0,100). Антиядерные антитела IgG к антигену SS-A60 ++.

Флюорография грудной клетки — без патологии.

Консультация ревматолога: убедительных данных за системный процесс не выявлено.

Со стороны внутренних органов: патологии не выявлено.

На основании анамнеза и клинической картины был выставлен *предварительный диагноз*: Очаговая склеродермия? Вторичный кальциноз?

Для уточнения диагноза была проведена глубокая биопсия из патологического очага, располагающегося на коже латеральной поверхности правой голени (рис. 3Б). Результаты биопсии: эпидермис нормальной толщины. Участки вакуольной дистрофии клеток мальпигиева слоя. Местами повышено содержание меланина в базальном слое эпидермиса. Дерма утолщена. В верхних отделах дермы стенки сосудов утолщены. Периваскулярные слабо выраженные лимфогистиоцитарные инфильтраты. В сетчатом слое отечный, местами фрагментированный коллаген. Количество фибробластов увеличено. Потовые железы и островки жировой ткани располагаются внутри дермы. В нижних отделах дермы с переходом на подкожно-жировую клетчатку выявляются склеротические изменения в виде выраженного утолщения, гомогенизации и гиалиноза коллагеновых волокон. Стенки сосудов утолщены, некоторые гиалинизируют.

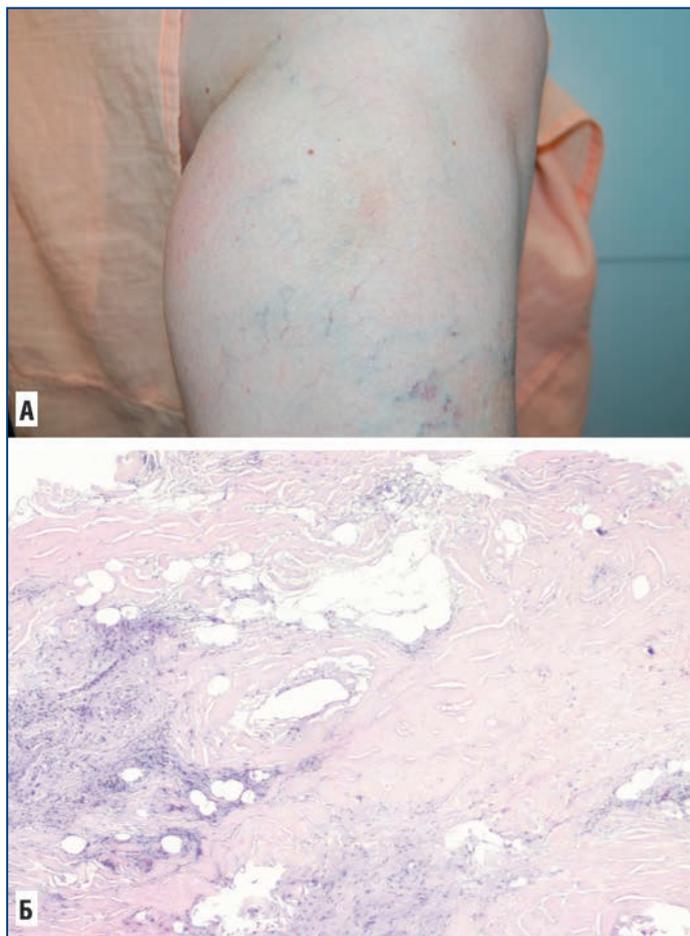


Рис. 3. Больная К. Клиническо-патоморфологические проявления подкожной формы склеродермии

А — бляшка светло-коричневого цвета на коже правой голени; Б — в нижних отделах дермы отечный, утолщенный, гомогенизированный коллаген. Стенки сосудов утолщены, гиалинизированы. Периваскулярные воспалительные инфильтраты. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. × 100

ваны, периваскулярные умеренные лимфогистиоцитарные инфильтраты с примесью нейтрофилов. Заключение: морфологическая картина с учетом клинических данных в большей степени соответствует глубокой склеродермии.

На основании клинической картины и данных ПГИ пациентке был выставлен *окончательный диагноз*: Очаговая склеродермия, подкожная форма.

Рекомендовано *лечение*: стимуляторы регенерации тканей, сосудистые препараты (пентоксифиллин), поливитамины с микроэлементами, рассасывающая (бовгиалуронидазы азоксимер) и наружная терапия (топические глюкокортикостероиды, топические противовоспалительные препараты).

В процессе лечения и по его окончании у пациентки отмечали положительную динамику патологического процесса — уменьшение инфильтрации и атрофии.

Обсуждение

Представленные пациентки демонстрируют сложности диагностического поиска в связи с нетипичной для склеродермии клинической картиной. У пациентки Г. кожные высыпания отличались необычной для бляшечной склеродермии кольцевидной формой и имели сходство с атрофической формой красного плоского лишая или кольцевидной гранулемой. Кроме того, эти высыпания оказались резистентны к назначенной стандартной терапии.

Другие клинические случаи глубокой склеродермии демонстрируют нам особенности протекания склеродермического процесса на нижних конечностях, которые в своем

дебюте симулировали клинические проявления васкулита, красной волчанки или токсикодермии, что привело к отсроченной постановке правильного диагноза. Назначенное пациенткам лечение без учета данных ранее выполненных патогистологических исследований привело к выраженному распространению патологического процесса в более глубокие слои дермы и подкожно-жировую клетчатку.

Выводы

Врачи-дерматовенерологи нередко сталкиваются с трудностями диагностического поиска в случаях с нетипичной для склеродермии клинической картиной, а также при глубокой форме локализованной склеродермии. Подобные случаи данного заболевания требуют более тщательного клинического обследования пациентов с применением ПГИ в связи с необходимостью дифференциальной диагностики бляшечной склеродермии с атрофической формой красного плоского лишая, кольцевидной гранулемой, токсикодермией, а при локализации склеродермического процесса на нижних конечностях — с глубокой формой красной волчанки, паникулитами, васкулитами, опухолями кожи и мягких тканей и другими заболеваниями.

Таким образом, ранняя диагностика и своевременно начатое лечение могут остановить прогрессирование заболевания и свести к минимуму последствия атрофического и склеротического процесса, улучшив тем самым качество жизни пациента.

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

научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов

24-26
ОКТАБРЯ 2019

XIII

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЕ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЧТЕНИЯ

К 150-летию клиники
кожных и
венерических болезней
военно-медицинской
академии им. С.М. КИРОВА

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ
ВЫСТАВКА

WWW.CONGRESS-PH.RU

ОТЕЛЬ «КРАУН ПЛАЗА САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
АЭРОПОРТ»

ОРГАНИЗАТОРЫ

- САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ ИМ. В.М. ТАРНОВСКОГО (ОТДЕЛЕНИЕ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ)
- ГЛАВНОЕ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЕ УПРАВЛЕНИЕ МО РФ
- ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ. С.М. КИРОВА
- ОО «ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ»
- ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР: ООО «АЙ СИ ЭС»

ВАЖНЫЕ ДАТЫ

- ПРИЕМ ЗАЯВОК НА ДОКЛАДЫ **ДО 15 АПРЕЛЯ 2019 Г.**
- ПРИЕМ ТЕЗИСОВ И ЗАЯВОК НА ПРЕДСТАВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ **ДО 3 ИЮНЯ 2019 Г.**
- ГАРАНТИРОВАННОЕ БРОНИРОВАНИЕ ПРОЖИВАНИЯ В ОТЕЛЕ **ДО 3 СЕНТЯБРЯ 2019 Г.**

WWW.CONGRESS-PH.RU

Оценка видового состава изолятов *Candida species*, выделенных из различных биотопов, и их чувствительности к антифунгальным препаратам

К.фарм.н. В.В. Новикова¹, С.Г. Езов²

¹ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, Пермь

²ООО «Лабораторные технологии», Пермь

РЕЗЮМЕ

Проблема грибковых инфекций продолжает оставаться актуальной на протяжении многих десятилетий, особенно ярко проявляясь на фоне различных иммунодефицитных состояний. Развитие резистентности к антимикотическим препаратам — закономерное явление, возникающее в процессе взаимодействия популяции грибов с противогрибковыми препаратами.

Цель исследования: изучить этиологическую структуру инфекций, вызываемых представителями *Candida spp.*, по данным за 2017 г., проанализировать показатели чувствительности выделенных штаммов к наиболее часто используемым антимикотикам.

Материал и методы: исследованы биосубстраты пациентов многопрофильных клиник г. Перми на предмет выделения изолятов *Candida spp.* Для видовой дифференциации *Candida spp.* использовали хромогенный агар (HiMedia Laboratories). Для оценки чувствительности выделенных штаммов грибов применяли диско-диффузионный метод.

Результаты исследования: основная масса выделенных представителей рода *Candida* не была типирована до вида — 71,3%. Среди типированных возбудителей преобладали изоляты *C. albicans* (22,2%); *C. krusei*, *C. glabrata* и *C. tropicalis* были выделены в 5,0%, 1,4% и 0,1% случаев соответственно. При определении чувствительности к наиболее часто используемым антимикотикам выявлено, что чаще резистентность фиксировалась к кетоконазолу и флуконазолу (30,8–100,0% и 52,9–100,0% штаммов соответственно). При анализе резистентности выделенных штаммов отмечается, что изоляты *C. albicans* и *C. glabrata* из верхних дыхательных путей (ВДП) обладают несколько более высокой устойчивостью к изученным антимикотикам, в то время как из мочеполовых путей выделены более устойчивые изоляты *C. krusei*. Важным практическим моментом является выявление высокой чувствительности данных штаммов *C. krusei* к клотримазолу.

Заключение: выявлено преобладание изолятов *C. albicans* независимо от биологического материала. Установлено наличие высокой устойчивости выделенных штаммов к производным имидазола и триазола. Выявлена высокая частота выделения штаммов, не подвергшихся видовой идентификации и, как следствие, определению чувствительности к противогрибковым препаратам, что приводит к эмпирическому назначению антимикотиков.

Ключевые слова: грибковые инфекции, *Candida spp.*, *Candida albicans*, этиология, резистентность, антимикотики, клотримазол.

Для цитирования: Новикова В.В., Езов С.Г. Оценка видового состава изолятов *Candida species*, выделенных из различных биотопов, и их чувствительности к антифунгальным препаратам. РМЖ. 2019;4:67–71.

ABSTRACT

Assessment of the *Candida spp.* composition isolated from various biotopes and their sensitivity to antifungal drugs

V.V. Novikova¹, S.G. Ezov²

¹Perm State Pharmaceutical Academy

²LLC "Laboratory Technologies", Perm

Fungal infection problem continues to be relevant for many decades, especially when manifested in the setting of various immunodeficiency conditions. A resistance development to antimycotic drugs is a natural phenomenon that occurs during the fungi population interaction with antifungal drugs.

Aim: to study the etiological structure of infections caused by *Candida spp.* according to data for 2017, and to analyze the isolated strains' sensitivity indicators to the most frequently used antimycotics.

Patients and Methods: the patients' bio-substrates from Perm multidisciplinary clinics were studied concerning the *Candida spp.* isolation. Chromogenic agar was used for *Candida spp.* differentiation (HiMedia Laboratories). The disc-diffusion method was used to assess the sensitivity of the fungal isolated strains.

Results: most of the isolated *Candida* genus representatives (71.3%) were not typed to the species. *C. albicans* isolates (22.2%) prevailed among typed pathogens, whereas *C. krusei*, *C. glabrata* and *C. tropicalis* were isolated in 5.0%, 1.4% and 0.1% of cases, respectively. It was revealed that commonly resistance was concentrated on ketoconazole and fluconazole (30.8–100.0% and 52.9–100.0% of strains, respectively). When analyzing the isolated strains' resistance, it was also noted that *C. albicans* and *C. glabrata* isolates from the upper respiratory tract (URT) had a slightly higher resistance to the studied antimycotics, whereas there was more resistance in *C. krusei* isolates from the urinary tract. Thus, high sensitivity identification of these *C. krusei* strains to clotrimazole is an important practical point.

Conclusion: *C. albicans* isolates' prevalence was revealed regardless of the biological material. It was also established that there was a high resistance in the isolated strains to imidazole and triazole derivatives. The results revealed that there was a high isolation frequency of strains that did not undergo species identification and, as a consequence, sensitivity determination to antifungal drugs, which led to the empirical prescription of antimycotics.

Keywords: fungal infections, *Candida* spp, *Candida albicans*, etiology, resistance, antimycotics, clotrimazole.

For citation: Novikova V.V., Ezov S.G. Assessment of the *Candida* spp. composition isolated from various biotopes and their sensitivity to antifungal drugs. RMJ. 2019;4:67–71.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема грибковых инфекций остается актуальной на протяжении многих десятилетий. Применение антибиотиков, зачастую необоснованное, иммунодефицитные состояния, возникающие в условиях интенсивных урбанистических нагрузок, применение пероральных контрацептивов, нарушение обмена веществ и функции эндокринной системы приводят к развитию предпосылок для формирования оптимальных условий для размножения грибковой флоры.

Грибы рода *Candida* (*Candida* spp.), входящие в состав микрофлоры организма человека, под действием неблагоприятных факторов, ослабляющих иммунную систему, становятся причиной воспалительного процесса. При этом повышаются адгезивные свойства грибов, которые прикрепляются к клеткам эпителия слизистых оболочек и колонизируют их. Чаще кандидозное поражение затрагивает только поверхностные слои слизистых, реже эпителиальный барьер преодолевается грибковыми клетками, и происходит инвазия возбудителя в подлежащие ткани, иногда сопровождающаяся гематогенной диссеминацией [1]. В связи с этим клинические проявления инфекции, вызванной грибами *Candida* spp., разнообразны: от локального поражения слизистых оболочек до тяжелых форм инвазивного кандидоза с полиорганом поражением.

Среди поверхностных форм кандидозной инфекции лидирующие позиции занимает поражение слизистой оболочки влагалища и вульвы — вульвовагинальный кандидоз (ВВК). В последние десятилетия увеличивается число пациентов с часто рецидивирующим течением данного заболевания, при котором требуется длительный прием противогрибковых препаратов. По данным Н.Н. Клишко и соавт. [2], хронический рецидивирующий кандидозный вульвовагинит (ХРКВ), характеризующийся частыми (не менее 4 в течение года) рецидивами, является самым распространенным микотическим заболеванием среди женщин в России: более 2 млн российских женщин страдают ХРКВ, что составляет 2900 случаев на 100 тыс. населения. Персистенция *Candida* spp. на слизистых оболочках приводит к возможности формирования резистентности к лекарственным препаратам и селекции устойчивых штаммов и, как следствие, к проблеме при выборе терапии ВВК, увеличению длительности и стоимости лечения. Особенно серьезные проблемы в этом плане представляют штаммы *Candida non-albicans*, зачастую проявляющие более высокую устойчивость к традиционно используемым антимикотическим препаратам. Преобладание *Candida albicans* в этиологической структуре ВВК неоспоримо. Однако частота встречаемости указанных *non-albicans* видов *Candida* — *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* и др. как причины острого и хронического ВВК в последние годы заметно увеличивается. По данным ряда авторов, частота выделения *non-albicans* видов при ВВК

составила: *C. krusei* — 5–19%, *C. glabrata* — 5,1–35,3%, *C. parapsilosis* — 14,2%, *C. tropicalis* — 0,4–12,9% [3–6]. В отдельных случаях отмечается, что до 55% возбудителей ВВК составили *non-albicans* виды [7]. *C. krusei* — редкая, но важная причина ВВК. В большинстве случаев патология, вызванная данным возбудителем, сопровождается рецидивирующими симптомами, с трудом поддающимся лечению. Исследователи указывают на тенденцию к данной инфекции у пожилых женщин, что, возможно, связано с повторными эпизодами ВВК, в связи с чем пациентки неоднократно получали курсовое лечение различными противогрибковыми средствами, преимущественно азолами, что привело к доминированию указанного возбудителя вследствие его резистентности к данным препаратам [8].

Орофарингеальный кандидоз, проявляющийся в виде воспаления слизистых оболочек полости рта, включая поверхность языка и губ, десны, небные миндалины и заднюю стенку глотки, — типичная локализация инфекции данной этиологии для иммунокомпрометированных лиц. По данным исследователей, в 2011 г. данная патология выявлена у 60 585 ВИЧ-инфицированных пациентов; причиной в 76,2–88,9% случаев является *C. albicans* [2, 9]. Опасность колонизации слизистых оболочек зева и носа определяется риском развития инвазивного кандидоза (ИК), который у ВИЧ-инфицированных лиц имеет тенденцию к острому генерализованному течению, сопровождающемуся летальностью.

По данным Глобального фонда по борьбе с грибковыми инфекциями (Global Action Fund for Fungal Infections, GAFFI), ежегодно ИК регистрируется у более 750 тыс. человек и является причиной летального исхода более 350 тыс. человек в мире [10]. При этом можно утверждать, что в настоящее время формируется тенденция к увеличению значимости в этиологической структуре ИК видов *Candida non-albicans* [11, 12]. Так, при оценке видовой структуры ИК [12] выявленная доля *C. non-albicans* как этиологического фактора — 70%, при этом 33% штаммов грибов были резистентны к флуконазолу или проявляли дозозависимую чувствительность.

Развитие резистентности к антимикотическим препаратам — закономерное явление, возникающее в процессе взаимодействия популяции грибов с противогрибковыми препаратами. Низкие показатели чувствительности изолятов *C. albicans*, выделенных от пациенток с ВВК, к флуконазолу обсуждаются в работе D. Marchaim et al.: только 32% штаммов проявляли чувствительность к данному антимикотику [13]. По данным других исследований, показатели чувствительности изолятов, выделенных из секрета влагалища, к флуконазолу составили 32,4%, к итраконазолу — 21,6%; 10,8% и 24,3% штаммов имели дозозависимую чувствительность к соответствующим антимикотикам [14].

По результатам российских исследований, к препаратам азолового ряда типичные патогены *Candida spp.* проявляют выраженную резистентность: от 52,1% штаммов *C. albicans*, резистентных к клотримазолу, до 97,1% изолятов *C. krusei*, устойчивых к флуконазолу [5]. У представителей *C. albicans* наиболее часто резистентность фиксировалась к кетоконазолу и флуконазолу (76,9 и 82,2% штаммов соответственно).

С другой стороны, ряд исследователей подтверждает сохранение высокой чувствительности клинических изолятов *Candida spp.* к противогрибковым препаратам. Так, по данным Г.Р. Байрамовой, 97,7% штаммов *C. albicans*, выделенных при рецидивирующем ВВК, были чувствительны к наиболее часто используемым антимикотическим препаратам (итраконазолу, флуконазолу, кетоконазолу и миконазолу) [15]. Наряду с этим среди 34 штаммов *C. non-albicans* видов ко всем препаратам были чувствительны только 38,2%. Наименьший удельный вес чувствительных штаммов отмечен у *C. glabrata* и *C. krusei* (17,6% и 0% соответственно).

Аналогичные результаты получены при анализе данных международных и национальных проектов, изучавших формирование резистентности *Candida spp.* к азолам, проведенных в последние десятилетия [16], — чувствительность *C. albicans* к наиболее часто используемым азоловым антимикотикам установлена в диапазоне 90,2–94,4%. Отмечается, что одним из самых устойчивых к флуконазолу видов дрожжей был и остается *C. krusei*.

Цель исследования: изучить этиологическую структуру инфекций, вызываемых представителями *Candida spp.*, по данным за 2017 г., проанализировать показатели чувствительности выделенных штаммов к наиболее часто используемым антимикотикам.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследованы 9558 образцов биосубстратов у пациентов многопрофильных клиник (поликлиники и стационары) г. Перми. Изоляты *Candida spp.* были выделены из различных биологических материалов: отделяемое зева, носа, влагалища, цервикального канала, кал, отделяемое уха и др. Для видовой дифференциации *Candida spp.* использовали хромогенный агар (HiMedia Laboratories). Для оценки чувствительности выделенных штаммов грибов применяли диско-диффузионный метод. Посевы осуществляли на агар Сабуро (Россия). Использовали диски ДИ-ПЛС-50-01 (Россия), содержащие 80 ЕД нистатина, 40 мкг амфотерицина, 10 мкг клотримазола, 20 мкг кетоконазола и 40 мкг флуконазола. Инокулированные чашки с дисками инкубировали при температуре $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ от 40 до 48 ч. Интерпретацию результатов осуществляли согласно инструкции производителя.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение частоты выделения различных представителей *Candida spp.* можно увидеть на рисунке 1. Наиболее значимым биоматериалом было отделяемое мочеполовых путей (МПП): влагалища, цервикального канала, уретры. Частота выделения представителей рода *Candida* из кала и отделяемого верхних дыхательных путей (ВДП) (слизь из зева, носа) была примерно одинаковой (15,1% и 15,9% соответственно).

Важно отметить, что основная масса выделенных представителей рода *Candida*, вошедших в данное исследование,

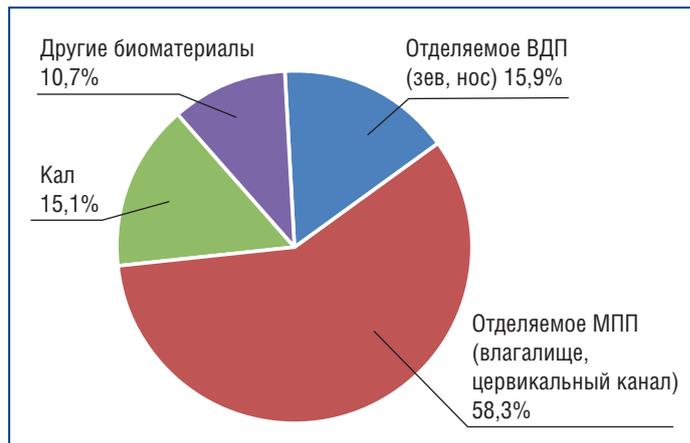


Рис. 1. Распределение частоты выделения представителей *Candida spp.* из различных биоматериалов

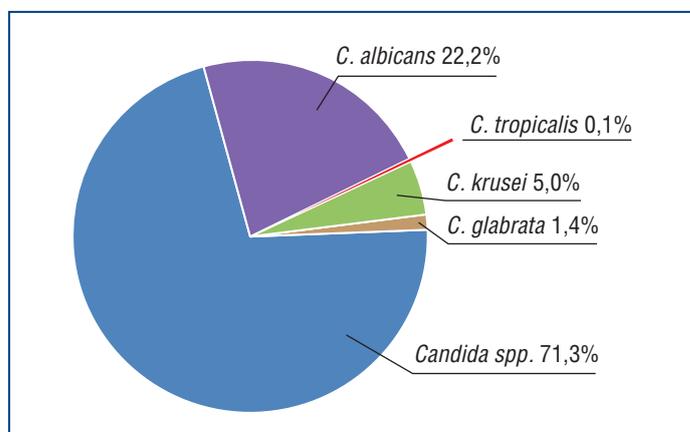


Рис. 2. Распределение видового состава изученных культур *Candida spp.*

не была типирована до вида — 71,3%. Необходимость видовой идентификации возбудителя устанавливалась, с одной стороны, врачебными назначениями, с другой стороны — решением пациента; определяющим фактором во многих случаях становилась стоимость исследования. Среди типированных возбудителей ожидаемо преобладали изоляты *C. albicans* (22,2%), *C. tropicalis* — наиболее редко встречаемый патоген — был выделен в 0,1% случаев (рис. 2).

Распределение нетипированных штаммов *Candida spp.* в зависимости от исследуемого биоматериала было следующим: в 70% случаев исследуемым материалом было отделяемое МПП, 16% — отделяемое ВДП, другие биоматериалы — 14%. При этом доля штаммов, не подвергшихся определению видовой принадлежности, выделенных из кала, чрезвычайно мала — 0,1%.

Видовое распределение выделенных штаммов в зависимости от биосубстрата представлено в таблице 1. При этом можно отметить тот факт, что взаимоотношения в тройке лидеров стабильны и не зависят от исследуемого биоматериала: на первом месте традиционно располагается *C. albicans*, далее *C. krusei* и *C. glabrata*. Безусловно, серьезной проблемой является отсутствие видовой идентификации *Candida spp.* при исследовании отделяемого ВДП и МПП (72,3–85,6%). Противоположная ситуация сложилась при выделении возбудителей рода *Candida* из кала — доля нетипированных штаммов составила всего 0,4%.

При оценке распределения указанных видов по частоте выделения среди идентифицированных возбудителей уста-

Таблица 1. Видовое распределение выделенных штаммов в зависимости от биоматериала

Candida spp.	Отделяемое МПП, %	Отделяемое ВДП, %	Кал, %
Отсутствие видовой идентификации	85,6	72,3	0,4
<i>C. albicans</i>	11,9	24,1	73,2
<i>C. krusei</i>	1,5	2,1	23,0
<i>C. glabrata</i>	1,0	0,9	3,4
<i>C. tropicalis</i>	0,03	0,6	–

новлено, что доля *C. albicans*, изолированных из кала, составила 73,5%, из отделяемого МПП – 82,8%, ВДП – 86,9%. В группе *Candida non-albicans* лидировал вид *C. krusei*: 23,1% изолятов, выделенных из кала; 10,1% – из отделяемого МПП и 7,7% – из отделяемого ВДП. *C. glabrata* выделены в 3,4%, 6,8% и 3,2% случаев соответственно. Редко встречаемый вид *C. tropicalis* был выделен в 0,2% случаев из отделяемого МПП и в 2,3% случаев из отделяемого ВДП.

У большинства типированных возбудителей была определена чувствительность к наиболее часто используемым антимикотикам. Исключение составили изоляты, полученные из кала: из 765 штаммов чувствительность к антимикотикам была изучена лишь у 8. Усредненные данные о чувствительности отдельных видов *Candida spp.* представлены в таблице 2. У представителей *C. albicans* наиболее часто резистентность фиксировалась к кетоконазолу и флуконазолу: 83,3–100,0% штаммов, выделенных из различного биоматериала. Наиболее чувствительны представители данного вида к нистатину (50,0–77,1% изолятов) и амфотерицину (33,3–78,5%). Чувствительность к клотримазолу варьирует, однако можно отметить наиболее низкие пока-

затели резистентности к данному препарату выделенных штаммов *C. krusei* – второго по частоте встречаемости патогена (5,9–19%), что имеет особое практическое значение в лечении поверхностных форм кандидоза, например ВБК, вызванного устойчивыми штаммами данного представителя *Candida non-albicans*. При этом выделенные изоляты *C. krusei* имели высокие показатели резистентности к флуконазолу и кетоконазолу: 52,9–75,0% и 30,8–75,0% штаммов соответственно. Помимо высокой чувствительности к клотримазолу (до 94,1% штаммов) данные изоляты проявляли чувствительность к нистатину (до 82,4%).

Профиль чувствительности изученных изолятов *C. glabrata* близок к таковому описанных представителей *C. albicans*: доля штаммов, чувствительных к амфотерицину, составила 83,0–85,7%, к нистатину – 66,7–85,7% штаммов. К клотримазолу были чувствительны 42,9–56,7% штаммов, полученных из отделяемого МПП и ВДП, и до 100% штаммов, выделенных из других биологических материалов. Максимальное количество резистентных штаммов выявлено по отношению к флуконазолу (57,1–100,0%) и кетоконазолу (76,7–85,7%).

Анализируя чувствительность изученных изолятов *Candida non-albicans* (табл. 2), можно прийти к выводу, что наиболее высокие показатели чувствительности к амфотерицину наблюдаются у штаммов *C. glabrata* и к клотримазолу у *C. krusei* и *C. tropicalis*.

Данные о резистентности штаммов, выделенных из МПП и ВДП, представлены на рисунке 3. При анализе резистентности выделенных штаммов можно отметить, что из ВДП выделены изоляты *C. albicans* и *C. glabrata* в целом, обладающие несколько более высокой устойчивостью к изученным антимикотикам, в то время как из МПП получены более устойчивые изоляты *C. krusei*.

С практической точки зрения нарушение микробиотенноза МПП у женщин в первую очередь отражается на вульвовагинальной зоне и приводит к росту альтерна-

Таблица 2. Чувствительность изученных изолятов *Candida spp.* к антимикотическим препаратам

Антимикотический препарат	<i>C. albicans</i> , n (%)			<i>C. krusei</i> , n (%)			<i>C. glabrata</i> , n (%)			<i>C. tropicalis</i> , n (%)		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Амфотерицин	420 (77,5)	18 (3,3)	104 (19,2)	45 (62,5)	1 (1,4)	26 (36,1)	35 (79,5)	3 (6,8)	5 (11,4)	1 (33,3)	0	2 (66,6)
Нистатин	409 (75,5)	19 (3,5)	114 (21,0)	57 (79,2)	4 (5,6)	11 (15,3)	31 (70,5)	5 (11,4)	8 (18,2)	2 (66,6)	0	1 (33,3)
Кетоконазол	61 (11,3)	5 (0,9)	476 (87,8)	37 (51,4)	0	35 (48,6)	9 (20,5)	2 (4,5)	32 (72,7)	1 (33,3)	0	2 (66,6)
Клотримазол	202 (37,3)	8 (1,5)	332 (61,3)	60 (83,3)	1 (1,4)	11 (15,3)	27 (61,4)	1 (2,3)	16 (36,4)	3 (100)	0	0
Флуконазол	41 (7,6)	1 (0,2)	500 (92,3)	29 (40,3)	2 (2,8)	41 (56,9)	6 (13,6)	0	38 (86,4)	1 (33,3)	0	2 (66,6)

Примечание. S – чувствительные штаммы, I – штаммы с промежуточной чувствительностью, R – резистентные штаммы.

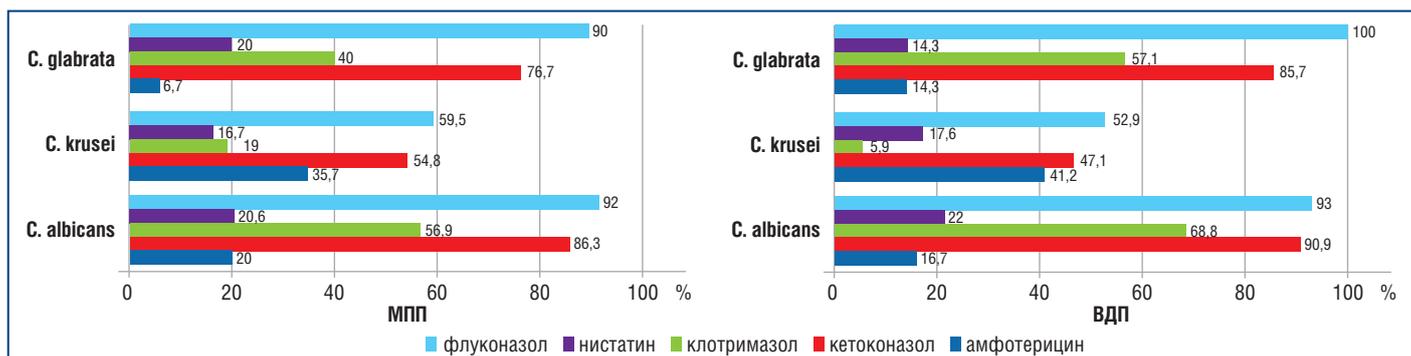


Рис. 3. Резистентность изолятов *Candida spp.*, выделенных из МПП и ВДП, к антимикотическим препаратам

тивной микрофлоры. Особенно это касается грибов рода *Candida spp.*, о чем может свидетельствовать появление вагинального зуда. В связи с этим является целесообразным включение в терапию для профилактического или лечебного применения антимикотиков, в частности препарата Клотримазол 2% крем вагинальный («Эспарма ГмбХ», Германия). Аппликации проводятся перед сном в положении лежа на спине, со слегка согнутыми ногами, препарат (около 5 г) следует вводить во влагалище с помощью входящих в комплект одноразовых аппликаторов, что делает применение крема более комфортным и предотвращает возможность реинфицирования.

Выводы

Таким образом, среди типированных возбудителей выявлено преобладание *C. albicans* независимо от биологического материала. Установлено наличие высокой устойчивости выделенных изолятов к наиболее часто применяемым производным имидазола и триазола. При этом у большинства штаммов *C. non-albicans* сохраняется чувствительность к клотримазолу (например, Клотримазол 2% крем вагинальный, «Эспарма ГмбХ», Германия), что особенно важно при лечении поверхностных форм кандидоза.

Выявлена высокая частота выделения штаммов, не подвергшихся видовой идентификации и, как следствие, определению чувствительности к противогрибковым препаратам, что вызывает особую тревогу вследствие использования эмпирического лечения, которое может способствовать раз-

витию резистентности изолятов. Помимо этого, данный подход существенно затруднит изучение эпидемиологических показателей распространенности кандидоза.

Литература

1. Прилепская В.Н. Клиника, диагностика и лечение вульвовагинального кандидоза. Гинекология. 2001;6:201–205 [Prilepskaya V.N. Clinic, diagnosis and treatment of vulvovaginal candidiasis. Gynecology. 2001;6:201–205 (in Russ.)].
2. Клишко Н.Н., Козлова Я.И., Хостелиди С.Н. и др. Распространенность тяжелых и хронических микотических заболеваний в Российской Федерации по модели LIFE PROGRAM. Проблемы медицинской микологии. 2014;16(1):2–8 [Klimko N.N., Kozlova Ya.I., Hostelidi S.N. et al. The prevalence of severe and chronic mycotic diseases in the Russian Federation according to the LIFE PROGRAM model. Problems of medical mycology. 2014;16(1):2–8 (in Russ.)].
3. Анкирская А.С., Муравьева В.В., Фурсова С.А. и др. Мониторинг видового состава и чувствительности к антимикотикам дрожжеподобных грибов, выделенных из влагалища женщин репродуктивного возраста. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2006;8(1):87–95 [Ankirskaia A.S., Muravyova V.V., Fursova S.A. et al. Monitoring of species composition and sensitivity to antimycotics of yeast-like fungi isolated from the vagina of women of reproductive age. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2006;8(1):87–95 (in Russ.)].
4. Арутюнян Н.С., Мкртчян А.А., Агафонов П.С. Кандидозные вульвовагиниты у женщин в период беременности. Проблемы медицинской микологии. 2015;17(2):40 [Arutyunyan N.S., Mkrtychyan A.A., Agafonov P.S. Candida vulvovaginitis in women during pregnancy. Problems of medical mycology. 2015;17(2):40 (in Russ.)].
5. Новикова В.В., Езов С.Г. Мониторинг чувствительности клинических изолятов *Candida spp.* к противогрибковым препаратам. Врач. 2018;2:73–75 [Novikova V.V., Ezov S.G. Monitoring the sensitivity of *Candida spp.* clinical isolates to antifungal drugs. Doctor. 2018;2:73–75 (in Russ.)].
6. Fatahinia M., Halvaezadeh M., Rezaei-Matehkolaei A. Comparison of enzymatic activities in different *Candida* species isolated from women with vulvovaginitis. Journal de Mycologie Médicale. 2017;27(2):188–194.
7. Mohammed N.A., Abdulbaqi N.J., Ajah H.A. Epidemiological Study of *Candida* Species among Vaginal and Oral Candidiasis from different clinical states. International Journal of ChemTech Research. 2017;10(5):844–857.

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

сайт
для практикующих
врачей

всегда на связи

www.rmj.ru



Полные тексты статей и рекомендации для практикующих врачей. Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы в разделе «Избранное» после регистрации в личном кабинете!

Подходы к профилактике рецидивов инфекций мочевыводящих путей у небеременных женщин

Профессор С.И. Гамидов, к.м.н. Т.В. Шатылко, Н.Г. Гасанов

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Большинство женщин переносят хотя бы один эпизод инфекции мочевыводящих путей (ИМП) за свою жизнь, примерно у 25% отмечаются рецидивирующие ИМП (РИМП) в течение 6 мес., менее чем у 40% — в течение 1 года. РИМП у женщин могут быть связаны с анатомическими нарушениями, гормональным дисбалансом и особенностями половой жизни. Они существенно нарушают качество жизни пациенток и чреваты переходом в жизнеугрожающие и потенциально инвалидизирующие инфекционно-воспалительные заболевания верхних мочевыводящих путей. Профилактика этого состояния может быть осуществлена применением различных биологически активных добавок, фитотерапевтических средств, гормонов; длительное применение антимикробных препаратов в низких дозах также традиционно рассматривается как метод профилактики рецидивов ИМП. Наиболее популярными из средств, не относящихся к лекарственным, являются D-манноза и экстракт клюквы. В данной статье представлено краткое описание методов профилактики РИМП и проведено их сравнение. Для длительной профилактики РИМП наиболее рационально применять препараты D-маннозы, фосфомицина и нитрофурантоина. Биологически активные добавки на основе D-маннозы представляются оптимальными для первой линии профилактики РИМП у большинства женщин с учетом минимальной частоты нежелательных явлений и наиболее физиологического механизма действия этого вещества. При неэффективности этого подхода целесообразно добавлять в схему профилактики РИМП фосфомицин по 3 г ежемесячно.

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей, рецидив, профилактика, цистит, фосфомицин, D-манноза, Экофомурал, Экоцистин.

Для цитирования: Гамидов С.И., Шатылко Т.В., Гасанов Н.Г. Подходы к профилактике рецидивов инфекций мочевыводящих путей у небеременных женщин. РМЖ. 2019;4:72–75.

ABSTRACT

Preventive measures for the urinary tract infections recurrence in non-pregnant women

S.I. Gamidov, T.V. Shatylko, N.G. Gasanov

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, Moscow

The majority of women suffer at least one episode of urinary tract infection (UTI) throughout life, about 25% suffer recurrent UTI within six months and about 40% — within 1 year. Recurrent UTI (RUTI) in women may be associated with anatomical disorders, hormonal imbalances, and sexual activity peculiarities. They significantly diminish the patient quality of life and are fraught with a transition to life-threatening and potentially disabling infectious and inflammatory diseases of the upper urinary tract. Prevention of this condition can be carried out by various dietary supplements, phytotherapeutic agents, and hormones use. Long-term use of antimicrobial drugs in low doses is also a traditional alternative for RUTI prevention. The most popular non-drug products are D-mannose and cranberry extract. This article presents a brief description of the preventive measures for RUTI and compares them. Preparations of D-mannose, fosfomycin, and nitrofurantoin are recommended for long-term RUTI prophylaxis. D-Mannose-based dietary supplements seem optimal for the frontline RUTI prevention in most women, given the minimal incidence of adverse events and the most physiological mechanism of action in this substance. It is advisable to add fosfomycin 3 g per month to the RUTI prevention regimen if this approach is ineffective.

Keywords: urinary tract infections, recurrence, prophylaxis, cystitis, fosfomycin, D-mannose, Ecofomural, Ecocystin.

For citation: Gamidov S.I., Shatylko T.V., Gasanov N.G. Preventive measures for the urinary tract infections recurrence in non-pregnant women. RMJ. 2019;4:72–75.

ВВЕДЕНИЕ

Под инфекциями мочевыводящих путей (ИМП) подразумевают инфекционно-воспалительные процессы с вовлечением почек, мочеточников, мочевого пузыря и уретры. Инфекции нижних мочевыводящих путей, при которых вовлечены только уретра и мочевого пузырь, могут быть бессимптомными, но достаточно часто приводят к развитию клинически выраженных заболеваний. Их проявлениями могут быть учащенное мочеиспускание, резь при мочеиспускании, дискомфорт и боль внизу живота. Инфек-

ции верхних мочевыводящих путей (пиелонефрит) более опасны и в большом количестве случаев требуют лечения в условиях урологического стационара. Под рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей (РИМП) подразумевают те ситуации, когда один и тот же возбудитель вызывает более 1 эпизода ИМП в течение 6 мес. или более 2 эпизодов ИМП в течение 1 года. РИМП чаще наблюдаются у женщин, и их частота может достигать 40–50%. Большинство женщин за свою жизнь переносят хотя бы один эпизод ИМП, примерно у 25% отмечаются РИМП в течение

6 мес., менее чем у 40% — в течение 1 года [1]. Стандартными факторами риска РИМП считаются наличие РИМП в анамнезе, частота половых актов, смена полового партнера, аномалии развития мочевыводящих путей, менопауза и прием оральных контрацептивов. Дефицит эстрогенов у женщин в постменопаузальном периоде влияет не только на состояние генитального тракта, но и на слизистую оболочку уретры и мочевого пузыря, что повышает риск развития РИМП. Другими вероятными факторами являются ожирение и гистерэктомия в анамнезе [2, 3].

Возможности профилактики РИМП

Несмотря на отсутствие убедительной доказательной базы, усиленная пероральная гидратация широко применяется в ведении пациенток с РИМП. Другими мерами, рекомендуемыми пациенткам для снижения частоты РИМП, являются незамедлительное посещение туалетной комнаты и мочеиспускание при возникновении позыва, а также мочеиспускание до и сразу после полового акта. Кроме того, были предложены такие методы, как низкодозная антибиотикопрофилактика с разной продолжительностью курса, прием препаратов клюквы, терапия эстрогенами у женщин с атрофическим вагинитом после менопаузы. Предполагается, что на вероятность развития ИМП и РИМП влияет использование спермицидов [4].

Длительное применение антимикробных препаратов в низких дозах традиционно рассматривается как метод профилактики РИМП [5, 6]. С этой целью предложено применять нитрофурантоин (50–100 мг/сут), ципрофлоксацин (125 мг/сут), триметоприм (100 мг/сут), триметоприм-сульфаметоксазол (40 мг/сут / 200 мг/сут) на протяжении 6 мес. Эффективность профилактического действия этих препаратов подвергается повторной оценке через 6–12 мес. в зависимости от рецидивирования симптоматики и выявления патогенной флоры в моче [6–8]. Что касается средств, не относящихся к лекарственным, то наиболее популярными среди них являются экстракт клюквы и D-манноза. Результат метаанализа Z. Fu et al. говорит в пользу применения таблеток, содержащих экстракт клюквы, но в отношении них требуются более качественные исследования [9]. К сожалению, исследования по сравнению лекарственных препаратов для лечения РИМП неоднородны и характеризуются методологией не самого высокого качества.

Антибактериальные препараты

Постоянный прием антимикробных препаратов в низких дозах для профилактики РИМП может приводить к положительному результату. Без антибактериальных препаратов женщины имеют риск развития РИМП и инфекции верхних мочевыводящих путей. С этой целью можно применять фосфомицин в дозе 3 г ежемесячно на протяжении 6 мес. (например, препарат Экофомурал). Есть указания на возможность использования фосфомицина в дозе 3 г каждые 10 дней [10]. В исследовании E. Costantini et al. сравнивались режимы длительной профилактики с еженедельным приемом фосфомицина и фторхинолонов (прулифлоксацин; не зарегистрирован в РФ), которые обладали практически одинаковой эффективностью [11]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании N. Rudenko et al. с участием 317 пациенток антибактериальная профилактика фосфомицином в дозе 3 г каждые 10 дней показала отличный результат в предотвращении рецидивов ИМП [12].

У женщин с посткоитальным циститом, которым не планируется выполнять хирургическое лечение, обосновано проведение посткоитальной антибиотикопрофилактики [13].

Нитрофурантоин — хорошо изученный препарат, основным преимуществом которого является низкая вероятность развития резистентности [14]. Кроме того, он практически полностью выводится с мочой, что обеспечивает системную специфичность его антимикробного воздействия. J.R. Price et al. в обзоре от 2016 г. рассматривали 10 исследований, в которых оценили его эффективность для профилактики РИМП [15]. Микробиологическая эффективность нитрофурантоина оказалась практически такой же, как и при использовании других препаратов (норфлоксацин, триметоприм, метенамин, цефаклор (не зарегистрирован в РФ)). Следует отметить, что в анализ не вошли данные по сравнению нитрофурантоина с фосфомицином. Отношение рисков (ОР) для развития нежелательных явлений по сравнению с другими препаратами составило 1,83 (95% доверительный интервал (95% ДИ): 1,18–2,84), причем эти нежелательные явления достоверно чаще приводили к отказу пациенток от дальнейшего приема нитрофурантоина (ОР: 2,14; 95% ДИ: 1,29–3,56).

Урологические вакцины

Одним из возможных звеньев патогенеза РИМП является дисфункция адаптивного иммунного ответа, особенно в отношении распознавания патогена [16]. Таким образом, использование вакцины для укрепления приобретенного иммунитета против уропатогенных бактерий может быть рациональным методом предотвращения РИМП. История урологических вакцин началась достаточно давно — Н.Т. Hicks в 1909 г. предлагал лечить «пиелит беременных» вакциной от кишечной палочки [17]. Однако использование так называемых «урологических вакцин» даже в современных условиях иногда оставляет желать лучшего, что связано не в последнюю очередь с гетерогенностью уропатогенных штаммов. Определенных успехов в создании вакцины против уропатогенной кишечной палочки удалось добиться в экспериментах на животных, посвященных поиску молекулярных основ ухода *Escherichia coli* от иммунного надзора со стороны слизистой мочевого пузыря [18]. С 1994 г. продолжают клинические исследования по интравагинальным вакцинам у женщин с РИМП [19, 20]. Женщины, которые получали вагинальную вакцину, имели более долгий безрецидивный период, чем те, кто получал плацебо. Использование вагинальных вакцин приводило к повышению содержания IgG и IgA в моче и влагалищной слизи. Сегодня доступны урологические вакцины для орального и парентерального приема, которые обладают умеренной эффективностью и неплохим профилем безопасности [21]. Они хорошо проявили себя в плацебо-контролируемых испытаниях, но достоверные данные о сравнительной эффективности урологических вакцин и антибактериальной профилактики РИМП пока недоступны.

Гормональные препараты

Определены три основных фактора риска РИМП у женщин всех возрастов: это частота половых актов, использование спермицидов и дефицит эстрогенов, влияющий на слизистую влагалища и периуретральные структуры [22]. Мочеиспускание сразу после полового акта значительно снижает вероятность попадания инфекционного агента в мочевой пузырь, хотя эту закономерность трудно прокон-

тролировать в рамках научных исследований [23]. В постменопаузальном периоде РИМП связаны с дефицитом эстрогенов, приводящим к нарушению структуры эпителия уретры, мочевого пузыря и влагалища, а также к изменению состава вагинальной флоры. Снижение уровня эстрогенов после менопаузы приводит к уменьшению толщины эпителия и сдвигу pH вагинальной среды в щелочную сторону, что, в свою очередь, приводит к нарушению состава вагинальной флоры и предрасполагает к ИМП [24]. Дефицит эстрогенов ассоциирован также с повышенной частотой пролапса тазовых органов из-за слабости эндопельвикальной фасции и мышц тазового дна [2]. Утверждается, что топическое нанесение эстроген-содержащего крема на протяжении 2 нед. снижает риск РИМП [22, 25]. Этот метод применяется еще с 1980-х гг. и демонстрирует положительные результаты. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях было показано, что местная гормональная терапия снижает частоту ИМП, нормализует pH влагалища и не приводит к серьезным неожиданным побочным явлениям [26, 27]. Оказалось, что топическое нанесение эстрогенов препятствует колонизации влагалища энтеробактериями. Метаанализ рандомизированных исследований подтвердил эти наблюдения [28]. Любопытно, что тот же метаанализ показал, что эстрогены для перорального приема не снижают частоту рецидивирования ИМП и гораздо чаще приводят к местным и системным побочным явлениям. При местном нанесении эстроген-содержащих препаратов также встречаются нежелательные явления, но они обычно не являются тяжелыми. Самым частым из них является раздражение влагалища, которое отмечают до 20% женщин [29].

ФИТОПРЕПАРАТЫ

Для лечения острых, хронических и рецидивирующих ИМП достаточно часто назначаются фитотерапевтические препараты, и хотя их эффективность не подкреплена серьезной доказательной базой, они демонстрируют свою безопасность даже при длительном приеме [30]. Одним из часто используемых компонентов фитотерапии для предотвращения развития ИМП является клюква. Профилактика РИМП с помощью экстрактов клюквы рассматривается многими специалистами как альтернатива долгосрочной антибиотикопрофилактике. В одном из исследований частота рецидивов ИМП была меньше у женщин, употреблявших 50 мл концентрата сока клюквы и брусники в день на протяжении 6 мес., хотя механизм действия этого фитотерапевтического средства остается неустановленным [9, 23]. Предполагается, что эффект обусловлен содержанием в клюкве гиппуровой кислоты, которая обладает бактериостатическим свойством. Еще одним возможным механизмом является воздействие проантоцианинов клюквы на фимбрию кишечной палочки. Деактивация фимбрий приводит к отделению бактерий от поверхности уретры и усилению бактериального клиренса [31].

Описана также комбинированная профилактика РИМП с ежедневным приемом фосфомицина и постоянным приемом фитопрепаратов. E. Frumenzio et al. сообщают о взаимном усилении эффекта компонентов этой схемы [32].

D-МАННОЗА

Порошок D-маннозы, которая является простым моносахаридом и не считается лекарственным средством, эффективен в плане предотвращения развития РИМП. Этот моносахарид в обычной ситуации посту-

пает в организм с растительной пищей, а также может синтезироваться в нем самостоятельно. Химическая структура D-маннозы позволяет ей связываться с маннозочувствительными фимбриями *E. coli*, препятствуя их адгезии к слизистой мочевыводящих путей [33]. Этим же свойством обусловлен протективный эффект белка Тамма — Хорсфалла (уромодулина), молекулы которого связаны с олигосахаридами, содержащими D-маннозу. В. Kranjčes et al. продемонстрировали, что эффективность этого соединения в профилактике РИМП не уступает эффективности низких доз нитрофурантоина, тогда как по безопасности D-манноза существенно его превосходит [34]. В исследовании C. Genovese et al. оценивалась возможность сочетанного применения D-маннозы с фитотерапевтическими комплексами [35]. При цистите целесообразно добавление в рацион источников D-маннозы. В качестве источника D-маннозы пациентам рекомендуется принимать Экоцистин по 1 саше-пакету 1 р./сут во время еды, растворив содержимое в половине стакана воды. D-манноза (Экоцистин) способствует продлению безрецидивного периода у пациенток с рецидивирующими циститами.

ПРОБИОТИКИ

В генитальной флоре здоровых женщин в пременопаузальном периоде преобладают лактобациллы. В связи с этим было высказано предположение, что восстановление нормальной флоры влагалища может оказывать протективное действие в отношении развития ИМП [36]. Исследование 1988 г. показало, что интравагинальный препарат лактобацилл (*Lactobacillus casei GR-1*), применяемый 2 р./нед., продлевал безрецидивные периоды у женщин с ИМП [37]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 100 женщин с РИМП в анамнезе применялся препарат *Lactobacillus crispatus* интравагинально каждый день на протяжении первых 5 сут, а затем еженедельно на протяжении 10 нед. [38]. Частота рецидивов ИМП была гораздо ниже при применении пробиотика по сравнению с таковой в контрольной группе. Пероральные препараты лактобацилл также оценивались в клинических исследованиях, но их роль в предотвращении РИМП осталась неоднозначной [39, 40]. Несмотря на определенные перспективы, пробиотики пока окончательно не подтвердили своей эффективности в профилактике РИМП [41, 42]. Еще одним интересным, но не изученным направлением профилактики РИМП можно считать прием комбинированных препаратов, содержащих антибиотик и пребиотик, например лактулозу, которая способствует поддержанию популяции лактобацилл в кишечнике.

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ РИМП

Метаанализ S. Nalliah et al. показал, что наибольшей эффективностью в отношении профилактики РИМП обладала D-манноза, на втором месте был фосфомицин (3 г 1 р./мес.), а третье место занимал нитрофурантоин [13]. Фосфомицин характеризуется наиболее широким спектром нежелательных явлений по сравнению с другими препаратами, вошедшими в анализ, но, несмотря на это, переносимость его была высока: никто из пациентов не выбыл из исследований, а комплаентность составляла 100%. Нитрофурантоин в дозе 50 мг/сут был менее эффективен, чем фосфомицин и D-манноза. Частыми побочными яв-

лениями на фоне его приема были тошнота, рвота, диарея и кожные реакции. Вызывают настороженность сообщения о таких явлениях, как анафилактические реакции, астмоподобная бронхиальная гиперреактивность, отек легких, лекарственная лихорадка, головная боль, головокружение, депрессия, гематологические отклонения и периферическая полинейропатия. Препараты клюквы были наименее эффективными: их эффективность превышала эффективность плацебо лишь в 1,39 раза (95% ДИ: 0,75–2,56). Однако они характеризовались и наименьшей частотой нежелательных явлений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая все факторы, включая эффективность и безопасность, для длительной профилактики РИМП наиболее рационально применять препараты D-маннозы, фосфомицина и нитрофурантоина. Биологически активные добавки на основе D-маннозы представляются оптимальными для первой линии профилактики РИМП у большинства женщин с учетом минимальной частоты нежелательных явлений и наиболее физиологического механизма действия этого вещества. Однако, учитывая то, что патогенность некоторых штаммов *E. coli* обусловлена нечувствительными к маннозе фимбриями, при неэффективности этого подхода целесообразно добавлять в схему профилактики РИМП фосфомицин по 3 г ежемесячно (например, препарат Экофомурал). Кроме того, однократный прием фосфомицина больше подходит для посткоитальной профилактики у женщин с посткоитальным циститом, у которых по какой-либо причине не планируется оперативное лечение. Нитрофурантоин следует рассматривать как запасной вариант для антибактериальной профилактики, учитывая его токсичность и несколько меньшую эффективность по сравнению с вышеуказанными препаратами. Возможна комплексная профилактика РИМП, в частности рецидивирующих циститов, с помощью комбинации фосфомицина (Экофомурал) и D-маннозы (Экоцистин).

Литература

1. Foxman B., Barlow R., D'Arcy H. et al. Urinary tract infection: Self-reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol.* 2000;10:509–515.

- Hooton T.M. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents.* 2001;17:259–268.
- Glover M., Moreira C.G., Sperandio V., Zimmern P. Recurrent urinary tract infections in healthy and non pregnant women. *Urol Sci.* 2014;25:1–8.
- Dason S., Dason J.T., Kapoor A. Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women. *Can Urol Assoc J.* 2011;5:316–322.
- Geerlings S.E., Beerepoot M.A., Prins J.M. Prevention of recurrent urinary tract infections in women: Antimicrobial and nonantimicrobial strategies. *Infect Dis Clin North Am.* 2014;28:135–147.
- Lichtenberger P., Hooton T.M. Antimicrobial prophylaxis in women with recurrent urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2011; S38:36–41.
- Raz R., Gennesin Y., Wasser J. et al. Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Clin Infect Dis.* 2000;30:152–156.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin no 91: Treatment of urinary tract infections in nonpregnant women. *Obstet Gynecol.* 2008;111:785–794.
- Fu Z., Liska D., Talan D., Chung M. An updated meta-analysis of cranberry and recurrent urinary tract infections in women. *FASEB J.* 2017;31:1.
- Гелашвили В.Д., Спивак Л.Г., Демидко Ю.Л. Медикаментозная профилактика рецидивов хронической инфекции мочевого пузыря. Вопросы урологии и андрологии. 2014;3(3):31–33. [Gelashvili V.D., Spivak L.G., Demidko Yu.L. Pharmacological prevention of relapses of chronic infection of the urinary bladder. *Questions of Urology and Andrology.* 2014;3(3):31–33 (in Russ.)].
- Costantini E., Zucchi A., Salvini E. et al. Prulifloxacin vs fosfomycin for prophylaxis in female patients with recurrent UTIs: a non-inferiority trial. *Int Urogynecol J.* 2014 Sep;25 (9):1173–1178.
- Rudenko N., Dorofeyev A. Prevention of recurrent lower urinary tract infections by long-term administration of fosfomycin trometamol. Double blind, randomized, parallel group, placebo controlled study. *Arzneimittelforschung.* 2005;55(7):420–427.
- Nalliah S., Fong J.S.H., Thor A.Y.Y., Lim O.H. The use of chemotherapeutic agents as prophylaxis for recurrent urinary tract infection in healthy nonpregnant women: A network meta-analysis. *Indian J Urol.* 2019;35(2):147–155.
- Kashanian J., Hakimian P., Blute M. Jr. et al. Nitrofurantoin: the return of an old friend in the wake of growing resistance. *BJU Int.* 2008;102(11):1634–1637.
- Price J.R., Guran L.A., Gregory W.T., McDonagh M.S. Nitrofurantoin vs. other prophylactic agents in reducing recurrent urinary tract infections in adult women: A systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215:548–560.
- Abraham S.N., Miao Y. The nature of immune responses to urinary tract infections. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:655–663.
- Hicks H.T. Pyelitis of pregnancy treated with coli vaccine. *Br Med J.* 1909;1:203–204.
- Billips B.K., Schaeffer A.J., Klumpp D.J. Molecular basis of uropathogenic *Escherichia coli* evasion of the innate immune response in the bladder. *Infect Immun.* 2008;76(9):3891–3900.
- Uehling D.T., Hopkins W.J., Dahmer L.A., Balish E. Phase I clinical trial of vaginal mucosal immunization for recurrent urinary tract infection. *J Urol.* 1994;152(6Pt2):2308–2311.
- Uehling D.T., Hopkins W.J., Elkhawaji J.E. et al. Phase 2 clinical trial of a vaginal mucosal vaccine for urinary tract infections. *J Urol.* 2003;170:867–869.
- Beerepoot M.A., Geerlings S.E., Van Haarst E.P. et al. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol.* 2013;190:1981–1989.
- Barbosa-Cesnik C., Brown M.B., Buxton M. et al. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: Results from a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2011;52:23–30.

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

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ЦИСТИТОМ



Комбинация
ФОСФОМИЦИНА
и ЛАКТУЛОЗЫ
для снятия острых
симптомов цистита¹

1 САШЕ однократно
1 ДЕНЬ – курс лечения
РУ ЛП – 003302 – 101115



Дополнительная защита³
Источник Д-МАННОЗЫ²

1 САШЕ в день
1 УПАКОВКА на курс приема
20 ДНЕЙ – курс приема

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ В РАМКАХ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ.

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ.

Чрескожная криоабляция фиброаденомы молочной железы

Е.Г. Шачинов, к.м.н. П.В. Балахнин, А.С. Шмелев, В.И. Малькевич, Д.М.Н. Е.М. Бит-Сава, к.м.н. В.В. Егоренков, профессор В.М. Моисеенко

ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о)», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить непосредственные и ближайшие результаты применения чрескожной криоабляции (ЧК) под ультразвуковым (УЗ) контролем в лечении фиброаденомы (ФА) молочной железы (МЖ).

Материал и методы: за период с 2016 по 2017 г. ЧК выполнили 29 пациенткам с морфологически верифицированной ФА МЖ. Во всех случаях ЧК проводили амбулаторно на криогенной установке SeedNet Gold (Galil Medical, США) с использованием криозонда IceSphere™ диаметром 17 G (1,5 мм). Показаниями для ЧК были наличие отчетливо визуализируемой при УЗИ одиночной ФА диаметром ≤ 30 мм, характеризующейся ростом в течение последних 6 мес., а также желание пациентки.

Результаты исследования: все процедуры ЧК были технически успешными. Только в 3 случаях (10,3%) после вмешательства отмечались умеренные боли в МЖ, которые были купированы приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, а также появление гематомы. Уменьшение зоны абляции в течение первого года после процедуры наблюдалось в 89,7% случаев (26 пациенток). При этом по данным УЗИ объем зоны абляции уменьшился в среднем на 28%, 54% и 70% через 3, 6 и 12 мес. наблюдения соответственно. У 3 пациенток (10,3%) зона абляции не имела тенденции к уменьшению размеров, однако случаев ее увеличения или повторного появления ФА за период наблюдения отмечено не было. Только у 6 пациенток (20,7%) через 12 мес. после ЧК в МЖ пальпировалось резидуальное образование, соответствующее зоне выполненной абляции. Удовлетворенность пациенток результатами лечения (как косметическим, так и терапевтическим эффектом) через 3, 6 и 12 мес. после процедуры ЧК составила 93,1% ($n=27$), 93,1% ($n=27$) и 89,7% ($n=26$) соответственно.

Заключение: ЧК является эффективным и безопасным минимально инвазивным методом лечения ФА МЖ, позволяющим достигнуть высокого уровня удовлетворенности пациенток косметическим и терапевтическим результатами вмешательства. ЧК может рассматриваться как метод выбора для лечения ФА МЖ диаметром ≤ 30 мм.

Ключевые слова: молочная железа, фиброаденома, криоабляция, чрескожная криоабляция, лечение фиброаденомы молочной железы.
Для цитирования: Шачинов Е.Г., Балахнин П.В., Шмелев А.С. и др. Чрескожная криоабляция фиброаденомы молочной железы. РМЖ. 2019;4:76–79.

ABSTRACT

Percutaneous cryoablation of mammary fibroadenoma

E.G. Shachinov, P.V. Balakhnin, A.S. Shmelev, V.I. Malkevich, E.M. Bit-Sava, V.V. Egorenkov, V.M. Moiseyenko

St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncologic)

Aim: to study the immediate and short-term results of percutaneous cryoablation (PC) application under ultrasound control in the mammary fibroadenoma (MF).

Patients and Methods: PC was applied to 29 patients with morphologically verified MF over the 2016–2017 period. In all cases, PC was executed on an outpatient basis using a SeedNet Gold cryogenic unit (Galil Medical, USA) with IceSphere™ cryoprobe of a 17 G (1.5 mm) diameter. The indications for PC consisted of the clearly visible single MF (≤ 30 mm diameter) presence, characterized by its progression over the last 6 months, as well as the personal desire of the patient.

Results: all PC procedures were technically successful. Moderate pain in the breast was noted only in three cases arrested by taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs (10.3%) after the intervention, as well as the appearance of hematomas. During the first year after the procedure, a decrease in the ablation zone was observed in 89.7% of cases (in 26 patients). At the same time, according to ultrasound data, the volume of the ablation zone decreased on average by 28%, 54% and 70% after 3, 6 and 12 months of observation, respectively. In three patients (10.3%), the ablation zone did not tend to decrease in size, however, there were no cases of its increase or MF reoccurrence during the observation period. Only in six patients (20.7%) 12 months after the PC, a residual mass was palpated in the MF corresponding to the ablation zone. General patient comment (about both cosmetic and therapeutic effect) after 3, 6 and 12 months of the PC procedure equaled 93.1% ($n=27$), 93.1% ($n=27$) and 89.7% ($n=26$), respectively.

Conclusion: PC is an effective and safe minimally invasive procedure for MF treatment, accompanied by the high score of general patient comment about the cosmetic and therapeutic intervention results. PC can be considered as the alternative for treating MF with a diameter of ≤ 30 mm.

Keywords: mammary gland, fibroadenoma, cryoablation, percutaneous cryoablation, mammary fibroadenoma treatment.

For citation: Shachinov E.G., Balakhnin P.V., Shmelev A.S., et al. Percutaneous cryoablation of mammary fibroadenoma. RMJ. 2019;4:76–79.

ВВЕДЕНИЕ

Фиброаденома (ФА) — наиболее часто встречающаяся доброкачественная опухоль молочной железы (МЖ) у женщин репродуктивного возраста [1]. ФА чаще всего

обнаруживается в возрасте до 35 лет, но может быть выявлена и позднее при профилактическом обследовании [2]. Опухоль состоит из фиброзной и железистой ткани в различных пропорциях и, как правило, имеет капсулу и чет-

кие границы. Часто заболевание протекает бессимптомно и требует только динамического наблюдения. Однако наличие ФА может вызывать определенное беспокойство у женщин, приводящее к желанию избавиться от новообразования. Показаниями к оперативному лечению (хирургическое удаление или вакуумная аспирационная экстракция опухоли) являются быстрый рост ФА, атипичный вид опухоли при ультразвуковом исследовании (УЗИ), а также наличие симптомов и активное желание самой пациентки [3]. Хирургическое вмешательство — это инвазивный метод лечения, требующий выполнения разреза и нередко приводящий к формированию рубца как на поверхности кожи, так и в ложе опухоли. При удалении крупных новообразований также возможно появление деформации (дефекта/западения) контуров МЖ [1]. Вакуумная экстракция считается менее инвазивным вариантом терапии, однако при ее проведении часто не удается достичь полного (радикального) удаления всей опухолевой ткани, в связи с чем возможен повторный рост ФА [4].

Впервые замораживание как метод лечения опухолей МЖ описал еще в 1851 г. James Arnott, который для этих целей использовал охлажденный до очень низких температур (около -20°C) гипертонический солевой раствор со льдом [5]. В 1960-е гг. были созданы первые экспериментальные криогенные установки, работавшие на жидком азоте. Первая коммерчески доступная система (второго поколения), основанная на методе накачки жидкого азота, была выпущена в 1991 г., однако существенным недостатком данной системы являлся очень большой диаметр криозондов (1 см и более). Стремительное развитие чрескожной криоабляции (ЧК) в последнее десятилетие связано с созданием в начале 2000-х гг. аргоно-гелиевых криогенных установок третьего поколения, в которых для охлаждения криозондов используется не жидкий азот, а находящийся под большим давлением аргон [5]. Изменение технологии охлаждения криозондов позволило уменьшить их диаметр до размеров обычной биопсийной иглы (17 G, или 1,5 мм), что сделало возможным безопасное использование ЧК для лечения различных новообразований [6–8]. В настоящее время ЧК под УЗ-контролем рассматривается как один из наиболее перспективных минимально инвазивных методов лечения ФА МЖ [9–11]. Преимуществами ЧК перед другими видами радикальной терапии ФА являются безболезненность, атравматичность, надежный мониторинг выполнения процедуры (путем визуализации ледяного шара), а также отсутствие рубцов на коже в месте вмешательства [2, 9–11]. Однако в отечественной литературе сведения о технических особенностях проведения ЧК ФА МЖ, а также о ее результатах в настоящее время практически отсутствуют.

Цель исследования — в рамках проспективного исследования изучить технические аспекты, а также непосредственные и ближайшие результаты применения ЧК под УЗ-контролем в лечении ФА МЖ диаметром до 30 мм на большой группе пациенток.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование были включены 29 пациенток с морфологически верифицированной одиночной ФА МЖ, которым с января 2016 г. по декабрь 2017 г. выполнили ЧК ФА МЖ. Возраст пациенток на момент операции составлял 22–51 год (в среднем — $32,2 \pm 1,17$ года, медиана — 30,5 года).

Критериями включения в исследование были наличие отчетливо визуализируемой при УЗИ одиночной ФА диаметром ≤ 30 мм, характеризующейся ростом в течение последних 6 мес., а также желание пациентки. Размер ФА в наибольшем измерении (по длинной оси) варьировал от 13 до 30 мм, в среднем — $21,0 \pm 0,99$ мм, медиана — 20,0 мм.

Процедуры криоабляции выполняли хирурги отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения (ОРХМДиЛ), имеющие стаж работы по специальности более 15 лет. Все врачи имели опыт использования чрескожной энергетической абляции (радиочастотной абляции, микроволновой абляции и криоабляции) для лечения первичных и метастатических опухолей различных локализаций более чем у 200 пациентов. Кроме того, все хирурги прошли дополнительное обучение по методике проведения ЧК ФА МЖ в соответствии с международной образовательной программой компании Galil Medical (США).

До начала процедуры с целью планирования вмешательства осуществляли тщательный осмотр пациенток, пальпацию и УЗИ МЖ. УЗИ выполняли на ультразвуковой диагностической системе Vivid I (GE HealthCare, США) линейным датчиком 8L RS (4,0–13,0 МГц). Полученные данные использовали для составления плана проведения ЧК в зависимости от объема МЖ, размеров и локализации ФА. При этом заранее определяли точку введения криозонда, траекторию таргетирования опухоли, длительность и интенсивность замораживания, а также возможность применения дополнительных манипуляций для защиты кожи и плевры от термического повреждения. У всех пациенток на проведение ЧК было получено добровольное письменное информированное согласие.

Во всех случаях процедуру абляции проводили амбулаторно в рентгеноперационной ОРХМДиЛ на аргоно-гелиевой криогенной установке SeedNet Gold (Galil Medical, США) с использованием криозонда IceSphere™ (Galil Medical, США) диаметром 17 G, или 1,5 мм (рис. 1).

Первым этапом вмешательства под УЗ-контролем выполняли местную анестезию места пункции 20 мл 1% раствора лидокаина. После этого проверяли работоспособность криозонда *in vitro* путем погружения его рабочей части в физиологический раствор и включения криогенной установки в тестовом режиме (рис. 2 А). Точку входа криозонда на коже располагали по передней подмышечной линии или по маммарной складке. Также с целью обеспечения косметического эффекта введение криозонда в кожу



Рис. 1. Оборудование для выполнения ЧК ФА МЖ.

А — общий вид рентгеноперационной. Б — криогенная установка SeedNet Gold с подключенными к ней баллонами; в баллоне с зеленой маркировкой содержится аргон, используемый для охлаждения криозондов, с красной — гелий для нагревания

производили только путем ее прокола, без использования дополнительного разреза. После этого под контролем УЗИ осуществляли установку аппликатора в опухоль. При этом позиционирование криозонда выполняли таким образом, чтобы он проходил через центральную ось ФА по ее максимальному длиннику, а центр будущего ледяного шара (формируется в 12 мм от кончика аппликатора) располагался в центре опухоли (рис. 3 А, Б). После контрольного сканирования в разных проекциях и под разными углами озвучивания убеждались в том, что положение криозонда в опухоли адекватное, и начинали процесс ЧК.

Криоабляцию осуществляли в 100% режиме подачи аргона при постоянном мониторинге формирования ледяного шара с помощью УЗИ в режиме реального времени (рис. 2 Б, рис. 3 В). Замораживание выполняли до тех пор, пока границы ледяного шара не выходили за границы опухоли как минимум на 3 мм по всей ее поверхности. Таким образом, при правильно проведенной процедуре ЧК размеры зоны абляции должны были превышать размеры ФА не менее чем на 6 мм. При близком предлежании опухоли к коже (менее 3 мм) для предотвращения ее термического повреждения (промораживания) к МЖ в зоне ЧК прикладывали стерильную хирургическую перчатку, наполненную горячим физиологическим раствором. При локализации опухоли недалеко от плевры использовали гидродиссекцию, заключающуюся во введении 20–40 мл стерильного физиологического раствора в клетчатку МЖ между ФА и легким, что давало возможность отодвинуть опухоль и выполнить процедуру без термического повреждения плевры. После достижения целевых размеров ледяного шара подачу аргона прекращали и ждали пассивного (т. е. без использования гелия) оттаивания всей зоны абляции, которое занимало 10–12 мин и контролировалось с помощью УЗИ. Далее проводили второй цикл криоабляции (цикл замораживания — оттаивания) по аналогичной схеме, удаляли криозонд и выполняли механическую компрессию МЖ в течение 10–15 мин. После окончания процедуры на МЖ накладывали давящий бандаж и в течение 3 ч наблюдали пациентку в палате дневного пребывания. Дальнейшее динамическое наблюдение осуществляли по данным контрольных осмотров и результатов УЗИ, которые выполняли через 3, 6 и 12 мес. после вмешательства. В рамках исследования проспективно анализировали технический успех (и техническую эффективность) процедуры ЧК, число и виды осложнений, динамику уменьшения размеров (объема) зоны абляции, состояние кожи в месте входа (вкола) криозонда, а также общую удовлетворенность пациенток выполненным вмешательством.

Результаты исследования

За период с января 2016 г. по декабрь 2017 г. 29 пациенткам проведено 29 сеансов ЧК. Все проведенные процедуры ЧК были расценены как технически успешные (выполнен запланированный объем вмешательства) и технически эффективные — во всех случаях удалось достичь перекрытия опухоли ледяным шаром не менее чем на 3 мм от поверхности. Длительность замораживания (подачи аргона), потребовавшаяся для достижения целевых параметров абляции, варьировала от 4 до 14 мин в зависимости от размеров ФА и в среднем составила 7 мин 6 с ± 30 с (медиана — 6 мин 30 с). У 2 пациенток с близким расположением опухоли возле плевры потребовалось выполнение гидродиссекции для предотвращения термического поврежде-

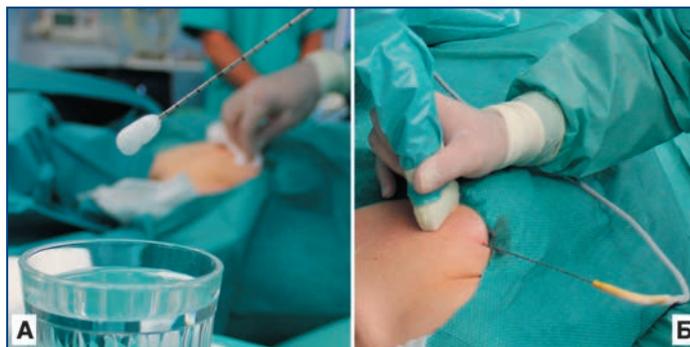


Рис. 2. Проведение ЧК.

А — формирование ледяного шара в тестовом режиме в течение 15 с работы криогенной установки; Б — мониторинг процесса формирования ледяного шара с помощью УЗИ

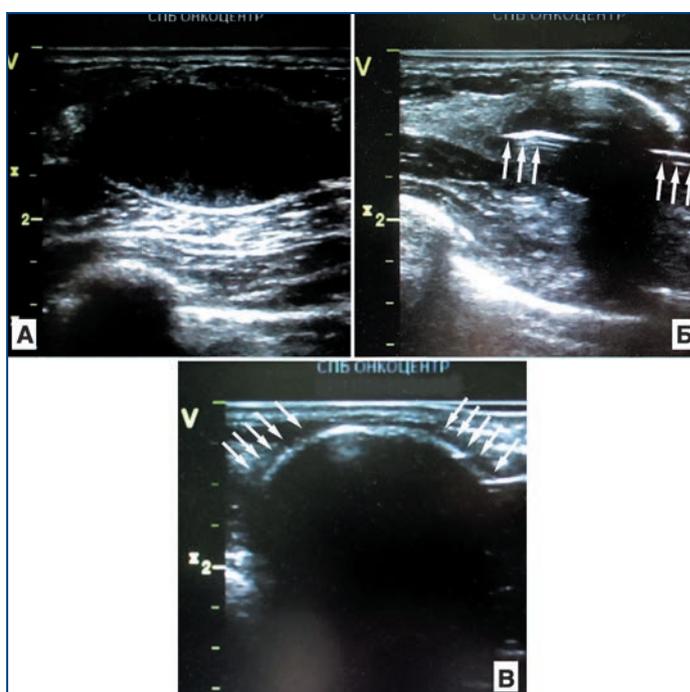


Рис. 3. Визуализация, навигация и мониторинг при проведении процедуры ЧК.

А — ультразвуковая визуализация ФА перед началом ЧК; Б — таргетирование опухоли под контролем УЗИ: в центральной части опухоли визуализируется установленный криозонд (стрелки); В — ультразвуковой мониторинг процесса формирования ледяного шара: визуализируется гипоэхогенный ледяной шар (эллипсоид) с гиперэхогенной поверхностью на границе образования льда (стрелки)

ния последней. В 3 случаях в связи с поверхностной локализацией ФА для исключения промораживания кожи на время криоабляции к МЖ прикладывали стерильную хирургическую перчатку, наполненную горячим физиологическим раствором. Еще в 1 случае подкожного расположения опухоли потребовалось применение комбинированной методики в виде гидродиссекции и прогревания кожи.

В первые 3 сут после ЧК все пациентки отмечали минимальный дискомфорт, болезненность и отечность МЖ на стороне вмешательства, не требовавшие применения лекарственных препаратов. Только в 3 случаях (10,3%) после ЧК возникли умеренные боли в МЖ, сопровождавшиеся развитием гематомы в месте пункции и в месте выполненной абляции (рис. 4 А, Б). Боли были купированы

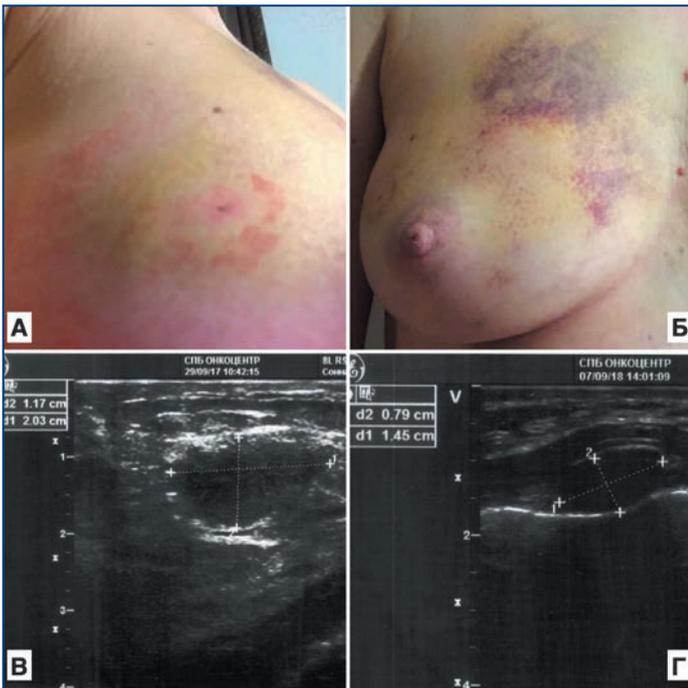


Рис. 4. Результаты криоабляции ФА МЖ.

А – гематома места пункции через 48 ч после ЧК ФА правой МЖ у пациентки Н., 30 лет; Б – гематома в проекции выполненной криоабляции у той же пациентки; В – УЗ-визуализация ФА левой МЖ размерами 20,3×11,7×11,3 мм непосредственно перед проведением ЧК у пациентки Е., 28 лет (сканирование от 29.09.2017 г.); Г – УЗ-визуализация зоны абляции размерами 14,5×7,9×7,9 мм у той же пациентки через 12 мес. после ЧК (сканирование от 07.09.2018 г.). Объем опухоли уменьшился относительно объема зоны абляции на 67% в течение первых 12 мес. после вмешательства)

в течение 1 сут после процедуры приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Гематомы исчезли самостоятельно в течение 2 нед. после вмешательства и не потребовали лекарственного или хирургического лечения.

Уменьшение размеров зоны абляции в течение первого года после ЧК наблюдалось у 26 пациенток, что составило 89,7% случаев (рис. 4 В, Г). При этом по данным УЗИ объем зоны абляции уменьшился в среднем на 28%, 54% и 70% через 3, 6 и 12 мес. наблюдения соответственно. У 3 пациенток (10,3%) зона абляции не имела тенденции к уменьшению размеров, однако случаев ее увеличения или повторного появления ФА за период наблюдения отмечено не было. Только у 6 пациенток (20,7%) через 12 мес. после ЧК в МЖ пальпировалось резидуальное образование, соответствующее зоне выполненной абляции. До выполнения ЧК 9 пациенток (31,0%) жаловались на периодические боли в МЖ на стороне образования. Через 12 мес. после операции боли сохранялись только в 2 наблюдениях (6,9%), при этом интенсивность их существенно снизилась.

В процессе наблюдения не было выявлено ни одного случая появления рубцовой ткани на коже в месте входа (вкола) аппликатора. Через 1 год после вмешательства только у 2 пациенток (6,9%) в месте вкола на коже определялись минимальные изменения (неравномерная пигментация), в то время как в остальных случаях какие-либо следы выполненного вмешательства полностью отсутствовали.

Удовлетворенность пациенток результатами лечения (как косметическим, так и терапевтическим эффектом)

через 3, 6 и 12 мес. после процедуры ЧК составила 93,1% (n=27), 93,1% (n=27) и 89,7% (n=26) соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном нами исследовании у 26 из 29 пациенток (89,7%) после выполнения ЧК отмечено прогрессивное уменьшение размеров зоны абляции в течение первых 12 мес. наблюдения. Известно, что скорость и выраженность регресса зоны абляции зависят главным образом от соотношения железистой и фиброзной ткани, содержащейся в ФА [9]. Как было показано ранее, опухоли, состоящие преимущественно из железистой ткани, после ЧК подвергаются значительно более быстрой инволюции, чем ФА с высокой долей соединительнотканых волокон [9–11]. При этом уменьшение размеров зоны абляции происходит не только в первый год после процедуры ЧК, но и продолжается в течение следующих 12 мес. [2, 3, 9, 10]. Это позволяет надеяться на еще большее уменьшение объема зон абляции у наших пациенток в дальнейшем.

Высокая удовлетворенность пациенток результатами лечения в нашем исследовании была связана не только с хорошим терапевтическим, но и с очень хорошим косметическим эффектом, наблюдавшимся даже несмотря на то, что большинство образований было достаточно большого диаметра (в среднем – 21 мм). Связано это с тем, что после ЧК девитализированная ФА естественным образом реабсорбируется организмом и замещается здоровыми тканями. В связи с этим после ЧК не возникает деформации (дефекта/западения) контуров МЖ, даже в случаях лечения крупных новообразований [2, 9]. Кроме того, благодаря отсутствию разрезов на коже практически не остается никаких следов от выполненного вмешательства [10, 11].

ЧК обладает рядом неоспоримых преимуществ перед гипертермическими видами энергетического воздействия – радиочастотной, микроволновой и лазерной абляцией [6, 7]. Во-первых, проведение ЧК абсолютно безболезненно, в связи с чем не требует наркоза. Во-вторых, благодаря визуализации ледяного шара с помощью УЗИ возможен постоянный мониторинг процедуры, существенно повышающий ее прецизионность. В-третьих, в зоне абляции после ЧК не остается грубого рубца, значительно затрудняющего УЗИ- и МРТ-визуализацию МЖ в том случае, если пациентке необходимо дальнейшее динамическое наблюдение [10, 11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что ЧК под УЗ-контролем может рассматриваться как метод выбора для лечения ФА МЖ диаметром ≤30 мм. ЧК является наиболее перспективным минимально инвазивным, эффективным и безопасным методом терапии, сопровождающимся высокой удовлетворенностью пациенток косметическим и терапевтическим результатами вмешательства, что связано с возможностью выполнения операции в амбулаторном режиме, непродолжительным временем вмешательства, отсутствием разрезов, формирования рубца и деформации контуров МЖ в послеоперационном периоде. Применение местной анестезии, возможность интраоперационной УЗ- и послеоперационной динамической МРТ-визуализации наделяет ЧК неоспоримыми преимуществами перед другими видами лечения.

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

Правила оформления статей, представляемых к публикации в РМЖ

Журнал «РМЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем направлениям клинической 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 редколлекгией, 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 п. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины: 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 наблюдений.

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 точном 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 в переводе на английский язык. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

Пример оформления ссылки на статью в журнале:

Иностранный:

Taghavi S.A., Bazarganipour F., Allan H. et al. Pelvic floor dysfunction and polycystic ovary syndrome. Hum Fertil. 2017;20(4):262–267.

Русскоязычный:

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль воспалительной формы рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155(5):619–625. [Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2013;155(5):619–625 (in Russ.).]

За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

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.

Если статья написана коллективом авторов (более 4 человек), то следует помещать в списке литературы фамилии первых трех авторов, а далее ставить «и др.» (et al.). Если авторов 4 и менее, то перечисляют все фамилии.

Ссылку на книгу следует оформлять следующим образом: имя автора (имена авторов), название работы, место издания, издательство, год издания.

Иностранный:

Ringsven M.K., Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Русскоязычный:

Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. М.: Медиа Сфера; 2008. [Gilyarevsky S.R. Myocarditis: modern approaches to diagnosis and treatment. M.: Media Sphere; 2008 (in Russ.).]

Электронные публикации, которым международной организацией International DOI Foundation (<http://www.doi.org>) присвоен цифровой идентификатор объекта (Digital Object Identifier, или DOI), описываются аналогично печатным изданиям, с указанием DOI без точки после него. В этом случае URL не приводится, поскольку DOI позволяет однозначно идентифицировать объект в базах данных, в отличие от сетевого адреса, который может измениться.

Если такого цифрового идентификатора нет, то следует указывать обозначение материалов для электронных ресурсов (Электронный ресурс).

Электронный адрес и дату обращения к документу в сети Интернет приводят всегда.

Голубов К.Э., Смирнова А.Ф., Котлубей Г.В. Диагностика и лечение больных с аденовирусным кератоконъюнктивитом. (Электронный ресурс). URL: <https://eyepress.ru/article.aspx?20833> (дата обращения: 20.12.2018). [Golubov K.E., Smirnova A.F., Kotlubey G.V. Diagnosis and treatment of patients with adenoviral keratoconjunctivitis. (Electronic resource). URL: <https://eyepress.ru/article.aspx?20833> (access date: 12.20.2018) (in Russ.).]

Таблицы должны быть наглядными, компактными и содержать статистически обработанные материалы. Для создания таблиц следует использовать стандартные средства MS Word или Excel. Каждую таблицу нужно набирать через 1,5 интервала на отдельной странице и нумеровать последовательно в порядке первого ее упоминания в тексте. Каждая таблица должна иметь короткое название, а каждый столбец в ней — короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры, расшифрованные в сносках). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. Указать, какие статистические параметры использовались для представления вариативности данных, например, стандартное отклонение или средняя ошибка средней арифметической. В качестве рекомендуемой альтернативы таблицам с большим числом данных следует применять графики. Название таблицы и приведенные сноски должны быть достаточны для понимания представленной в таблице информации без чтения текста статьи.

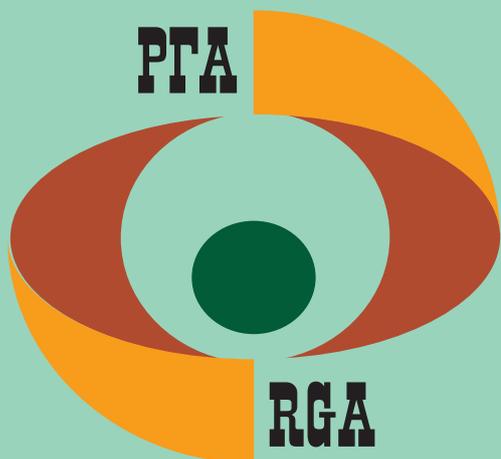
Рисунки должны быть представлены и в тексте, и самостоятельными файлами и удовлетворять следующим требованиям: расширение файла *.tif, *.jpg, *.png, *.gif; разрешение — не менее 300 dpi (пиксели на дюйм); рисунок должен быть обрезан по краям изображения; ширина рисунка — от 70 до 140 мм, высота — не более 200 мм.

Диаграммы и графики должны быть редактируемыми, черно-белыми или цветными. В гистограммах допустимо чередовать сплошную заливку и узор (штриховка, ромбики и т.п.), в графиках — использовать хорошо различимые маркеры и пунтиры. Все цифровые данные и подписи должны быть хорошо различимыми. Каждый рисунок следует сопровождать краткой подписью, которая вместе с приведенными на рисунке обозначениями должна быть достаточной для того, чтобы понять представленную на рисунке информацию без чтения текста статьи.

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



ДВАДЦАТЬ ПЯТАЯ ЮБИЛЕЙНАЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает Вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны — Двадцать пятой Юбилейной Объединенной Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве **с 7 по 9 октября 2019 года** в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: проспект Вернадского, д. 84 (ст. метро «Юго-Западная»).

Программа Недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения.

В рамках Объединенной Российской гастроэнтерологической недели в нескольких залах будут проходить научные симпозиумы. Как и на предыдущих Неделях будет продолжено обсуждение стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности «Гастроэнтерология»; лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями мастер-класса. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

В период проведения Гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий.

Перед Неделями **с 4 по 6 октября 2019 года** будет проведена Осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.

Вход на научные заседания Гастронедели свободный

Почтовый адрес для переписки и справок: 127282, Москва, а/я 84, "ГАСТРО"

Телефоны для справок: +7 926 213-25-52

Электронная почта: fin.fin@ru.net, rga-org@yandex.ru

Адреса в интернете: www.gastro.ru, www.liver.ru



СВЕЖИЙ ПОДХОД

сайт для практикующих
врачей

www.RMJ.RU

Полные тексты статей по заболеваниям всех
органов и систем у детей и взрослых.

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы
в разделе «Избранное» после регистрации
в личном кабинете!