

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И АЛГОРИТМЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



Поражения печени различного генеза – токсического, лекарственного, дисметаболического

Купирование болевого синдрома – есть ли альтернатива НПВС?

Анализ медицинской эффективности некоторых методов лечения ожирения

№ 1(I), 2018

ISSN 2587-6821

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**  
**Каприн А.Д., академик РАН**  
**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

- Алексеева Л.И.**, д.м.н., профессор, зав. отделом метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», Москва  
**Алексеев Б.Я.**, д.м.н., профессор, зам. генерального директора по науке ФГБУ «НИИЦ радиологии» Минздрава России, Москва  
**Балезин В.А.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Ростовский ГМУ» Минздрава России, Ростов-на-Дону  
**Вербовой А.Ф.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, Самара  
**Винник Ю.С.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Красноярский ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск  
**Гиляревский С.Р.**, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Москва  
**Доброхотова Ю.Э.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва  
**Емельянов А.В.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург  
**Кульчавеня Е.В.**, д.м.н., профессор кафедры туберкулеза ФГБОУ ВО «Новосибирский ГМУ», главный научный сотрудник, руководитель отдела урологии ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза», Новосибирск  
**Лукушкина Е.Ф.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Нижегородская ГМА» Минздрава России, Нижний Новгород  
**Ненашева Н. М.**, д.м.н., профессор кафедры клинической алергологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Москва  
**Овчинников А.Ю.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва  
**Снарская Е.С.**, д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва  
**Терещенко С.Н.**, д.м.н., профессор, зам. генерального директора по научной работе, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НИИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва  
**Фазылов В.Х.**, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, Казань  
**Шемеровский К.А.**, д.м.н., профессор, зав. отделом физиологии висцеральных систем им. К.М. Быкова ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

- Бабенко А.Ю.**, д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, зав. НИЛ диabetологии ФГБУ «НИИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург  
**Баткаев Э.А.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФПК ФГАОУ ВО «РУДН», Москва  
**Визель А.А.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, Казань  
**Верткин А.Л.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва  
**Восканян С.Э.**, д.м.н., профессор, зам. главного врача по хирургической помощи, руководитель Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ «ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва  
**Гаврилова С.И.**, д.м.н., профессор, руководитель отдела гериатрической психиатрии ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАН, Москва  
**Гамидов С.И.**, д.м.н., профессор, зав. отделением урологии и андрологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова»; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва  
**Горелов А.В.**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор кафедры детских болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), руководитель детского клинического отделения ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва  
**Драпкина О.М.**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «НИИЦ ПМ» Минздрава России, Москва  
**Каратеев А.Е.**, д.м.н., зав. лабораторией гастроэнтерологических проблем при ревматических заболеваниях ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», Москва  
**Кунельская Н.Л.**, д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, Москва  
**Маев И.В.**, академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета, проректор по учебной работе ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, директор Департамента медицинского образования и кадровой политики в здравоохранении Минздрава России  
**Недогдо С.В.**, д.м.н., профессор, проректор по лечебной работе, зав. кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский ГМУ» Минздрава России, Волгоград  
**Руднов В.А.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Уральский ГМУ» Минздрава России, Екатеринбург  
**Спирин Н.Н.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский ГМУ Минздрава России, Ярославль  
**Ткачева О.Н.**, д.м.н., профессор, директор ОСП «Российский геронтологический НКЦ» ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва  
**Юреньева С.В.**, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

**Правила оформления статей, представляемых к публикации в «PMЖ. Медицинское обозрение»**

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

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

**Титульный лист** должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

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

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

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

Резюме к обзору литературы не структурируется. Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или 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 [www.regmed.ru](http://www.regmed.ru). 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.

**Список литературы** необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно ГОСТ Р 7.0.5.-2008. Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

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

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются. Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: [postmaster@doctormedia.ru](mailto:postmaster@doctormedia.ru)

## РМЖ. Медицинское обозрение

№ 1 (1), 2018

ООО «ПРАЙМ-МЕДИА»

105082, г. Москва,  
ул. Бакунинская, д. 23–41  
Телефон: (495) 545–09–80, факс: (499) 267–31–55  
Электронная почта:  
postmaster@doctormedia.ru  
WWW адрес: http://www.rmj.ru  
для корреспонденции:  
п/о 105064, а/я 399

**директор**

А.М. Шутая

**шеф-редактор**

Ю.Е. Ефремова

**медицинские редакторы**

И.А. Королева

Ж.Г. Оганезова

**редактор-корректор**

Т.В. Дека

**коммерческий директор**

О.В. Филатова

**отдел рекламы**

Е.А. Соснина

С.А. Борткевича

**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, Москва,  
ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3  
Тираж 70 000 экз. Заказ № 233875

Распространяется по подписке

Свидетельство о регистрации средства  
массовой информации  
ПИ № ФС77-41718

выдано Федеральной службой по надзору  
в сфере связи и массовых коммуникаций

За содержание рекламных материалов редакция  
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются  
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает  
с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов без  
письменного разрешения редакции  
не допускается

Цена свободная

Журнал индексируется в РИНЦ  
и входит в Перечень ВАК

▲ – на правах рекламы

**Дата выхода в свет**

23.03.2018

# Содержание

## СОБЫТИЕ

Научно-практическая конференция «Перспективы применения  
релиз-активных препаратов в современной медицинской практике» ..... 2

## ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Лечение аллергического ринита интраназальными  
глюкокортикостероидами  
А.И. Крюков, Н.Л. Кунельская, Г.Ю. Царапкин, А.С. Товмасян ..... 4

Рандомизированное исследование клинической сопоставимости  
двух форм флурипрофена 8,75 мг (спрей и таблетки  
для рассасывания) у пациентов с болью в горле на фоне  
инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей,  
проведенное в Российской Федерации (реферат) ..... 8

## ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Урсодезоксихолевая кислота в гастроэнтерологической практике  
О.Н. Минушкин, А.А. Фролова, Т.С. Шиндина, О.Е. Кропова, Е.В. Михайлова ..... 18

Что принимать после переедания: ферменты или прокинетики?  
С.С. Вялов ..... 24

Функциональные расстройства кишечника с болевым синдромом:  
диагностика и рациональный выбор терапии  
И.Г. Пахомова, Е.Ю. Павлова, Л.Н. Белоусова ..... 30

Поражения печени различного генеза (токсического,  
лекарственного, дисметаболического): от этиологической  
гетерогенности к единой унифицированной терапии пациентов  
Е.В. Балукова, Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых ..... 35

## ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Анализ медицинской эффективности некоторых методов лечения  
ожирения  
Т.П. Демичева ..... 40

Ожирение как причина поражения печени и сердечно-сосудистой  
системы. Механизмы и управление  
Т.Ю. Демидова, Е.Ю. Грицкевич ..... 44

## БОЛЕВОЙ СИНДРОМ

Купирование болевого синдрома — есть ли альтернатива НПВС?  
А.В. Гаркави, Г.М. Кавалерский, С.В. Терехин, В.А. Мещеряков ..... 50

Опыт таргетной терапии болевой химиоиндуцированной  
полиневропатии у пациентов со злокачественными новообразованиями  
Д.М. Меркулова, Д.С. Лезина, Ю.А. Меркулов, А.А. Григорян,  
П.А. Чернова, А.М. Магомедова ..... 54

## СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Оздоровительное значение ходьбы как метода профилактики  
заболеваний и увеличения продолжительности жизни человека  
А.В. Смоленский, Н.В. Капустина, Н.Н. Хафизов ..... 57

Раннее выявление врожденных и наследственных заболеваний  
(неонатальный скрининг, селективный скрининг).  
Опыт региона и перспективы развития  
И.П. Витковская, Н.Л. Печатникова, Е.Е. Петряйкина, И.Е. Колтунов ..... 62

## ГИНЕКОЛОГИЯ

Клинико-патогенетические особенности гиперпластических процессов  
эндометрия у женщин перименопаузального возраста  
А.Л. Унанян, И.С. Сидорова, Е.А. Коган, Д.В. Бабурин ..... 67

## Новому классу лекарственных препаратов быть!

*Именно так решили участники научно-практической конференции «Перспективы применения релиз-активных препаратов в современной медицинской практике», которая состоялась 7 декабря 2017 г. в отделении медицинских наук РАН. О статусе и важности мероприятия говорит список участников – около 100 человек (академики и члены-корреспонденты РАН, профессора и доктора наук), представляющих авангард отечественной медицины, химии, биологии.*

Научную программу конференции открыл один из разработчиков нового класса препаратов, член-корреспондент РАН **О. И. Эпштейн**. Он, в частности, сказал: «Многие известные отечественные ученые – академики Н. П. Кравков и И. П. Ашмарин, профессор Е. Б. Бурлакова занимались исследованиями высоких разведений. Но только сравнительно недавно был открыт феномен, который получил название «релиз-активность». Впервые было установлено, что в процессе многократного уменьшения концентрации разведения приобретают очень важную в практическом плане способность модифицировать исходное вещество, что позволяет оказывать тонкое воздействие на любую биологическую мишень. Поэтому высокие разведения регуляторных молекул могут использоваться для патогенетической терапии широкого круга заболеваний. На сегодняшний день создана и хорошо зарекомендовала себя группа лекарственных препаратов на основе релиз-активных антител, отмеченная премией Правительства РФ еще в 2005 г.

Участники конференции подробно обсудили принципы создания релиз-активных препаратов, механизм их действия, а также результаты клинического применения в таких областях медицины, как гастроэнтерология, неврология, урология, эндокринология, пульмонология и лечение инфекций. Практически все выступавшие отметили особую важность того, что данное открытие нового типа препаратов – исключительно отечественная разработка.

Ведущие ученые в области нейробиологии, химии, физиологии отметили, что в доклинических исследованиях действие всех препаратов в релиз-активной форме было подтверждено путем использования стандартных методов, принятых в доказательной медицине. Достаточно глубоко была изучена безопасность релиз-активных препаратов.

Открывая серию докладов, посвященных исследованиям релиз-активных препаратов, академик РАН **М. Б. Штарк** (главный научный сотрудник ФГБНУ «НИИ молекулярной биологии и биофизики» СО РАМН) доложил о нейробиологических эффектах релиз-активного препарата на основе антител к гистиоцитарному белку S100 и NO-синтазе, показанных в том числе с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии.

Академик РАН **А. А. Спасов** (заведующий кафедрой фармакологии и биоинформатики в ФГБОУ ВО «Волгоградский ГМУ» Минздрава России) рассказал о восстановлении механизмов регуляции метаболизма глюкозы за счет нормализации работы рецепторов к инсулину под влиянием релиз-активных препаратов.

Академик РАН **А. И. Коновалов** посвятил свое выступление физическим и химическим особенностям высокоразбавленных водных систем. Современные методы определения, такие как динамическое рассеивание света и анализ траектории частиц, демонстрируют наличие наноразмерных объектов в высоких разведениях, которые, вероятно, являются носителями релиз-активности.

Большой интерес вызвал доклад главного гастроэнтеролога Минздрава России, академика РАН **В. Т. Ивашкина** (заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России) об использовании релиз-активных препаратов в гастроэнтерологии на примере препарата Колофорт, применяющегося для лечения функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта. Владимир Трофимович обратил внимание аудитории на высокую степень доказательности и качество исследований Колофорта.

Профессор **Н. В. Скрипченко** (заведующая кафедрой инфекционных заболеваний у детей факультета переподготовки и дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский ГПМУ» Минздрава России) представила оценку 15-летнего опыта применения Анаферона в лечении детских инфекций. Препарат изучен в 9 рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, прошедших процедуру официального одобрения Минздрава России, с участием более 900 детей, подтвердивших эффективность и высокий профиль безопасности препарата в лечении острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), гриппа, ветряной оспы, инфекционного мононуклеоза, кишечных инфекций у детей. В настоящее время идут два международных клинических исследования по изучению эффективности Анаферона детского в лечении и профилактике ОРВИ у детей. Кроме этого, имеются данные о 80 пострегистрационных инициативных исследованиях с участием более 10 тыс. детей. По статистике, за период с 2001 по 2016 г. лечение препаратом получили более 78 млн человек. Анаферон детский зарегистрирован в 17 странах мира.

В своем выступлении профессор **Б. М. Блохин** (заведующий кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России) представил данные о применении противовирусного препарата Эргоферон для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа. Докладчик отметил, что комбинация активных компонентов Эргоферона обеспечивает воздействие на различные звенья противовирусной защиты и активность гистаминопосредованных реакций воспаления в респираторном тракте. В многоцентровом сравнительном исследовании эффективности и безопасности Эргоферона в лечении гриппа было показано, что применение Эргоферона оказывает аналогичное осельтамивиру действие на длительность лихорадки (маркер вирусемии). Средняя продолжительность симптомов гриппа в целом составила около 2 дней и была сопоставима с эффектом осельтамивира. В Международной неинтервенционной наблюдательной программе «ЭРМИТАЖ», в которой приняли участие 8411 пациентов из 8 стран (Азербайджан, Армения, Грузия, Казахстан, Киргизия, Монголия, Таджикистан, Узбекистан), было показано, что терапевтическая эффективность Эргоферона проявляется в быстром

купировании симптомов ОРВИ и гриппа при любых сроках начала терапии, независимо от возраста, в т. ч. у пациентов с сопутствующими аллергическими заболеваниями.

Следующий докладчик, пульмонолог **В. Н. Абросимов** (профессор, заведующий кафедрой терапии и семейной медицины факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Рязанский ГМУ» Минздрава России) говорил о возможностях применения релиз-активных препаратов в пульмонологии. Так, в частности, препарат Ренгалин за неполные 2 года с момента выхода на рынок успел доказать свою клиническую значимость в лечении такого симптома, как кашель. Ренгалин – это комплексный препарат, оказывающий влияние на различные патогенетические звенья кашлевого рефлекса. Применение Ренгалина позволяет избирательно снижать возбудимость кашлевого центра продолговатого мозга, понижать порог возбуждения ирритантных рецепторов дыхательных путей, а также влиять на периферическое звено дуги кашлевого рефлекса.

Препарат изучался в 3 многоцентровых клинических исследованиях с участием более 800 пациентов. Продолжается исследование эффективности Ренгалина у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. На основании полученных результатов можно сделать следующие выводы: Ренгалин является эффективным средством лечения кашля при ОРВИ, остром фарингите, ларингите, ларинготрахеите, трахеите, бронхите как у взрослых, так и у детей.

Ведущий детский невролог, профессор **Н. Н. Заваденко** (заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России) доложил о результатах многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности и безопасности применения Тенотена детского в течение 12 недель у 94 детей с тревожными расстройствами. По результатам исследования Тенотен детский показал отличную эффективность и высокую безопасность при купировании страха и тревоги у детей.

Ведущий эксперт-эндокринолог, профессор **А. М. Мкртумян** (заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета и факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России) говорил об опыте применения релиз-активных препаратов Субетта и Диетресса в лечении таких социально значимых заболеваний, как сахарный диабет и ожирение. Эффект сахароснижающего препарата (Субетта) в релиз-активной форме отмечался на фоне стабильных доз базального инсулина (с тенденцией к снижению) и пероральных сахароснижающих препаратов.

Главный уролог Минздрава России **Д. Ю. Пушкарь** (член-корр. РАН, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России) говорил об инновационных подходах к профилактике заболеваний простаты и о возможностях, которые появились у урологов благодаря новому комбинированному препарату Афалаза. Было доказано, что применение препарата Афалаза у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы приводит к значимому уменьшению выраженности симптомов со стороны нижних мочевых путей и уменьшению общего объема предстательной железы. Тяжесть нарушений мочеиспускания достоверно снижается через 1 месяц и продолжает регрессировать на всем протяжении лечения. Максимальный эффект отмечен через 12 месяцев терапии.

Итогом конференции стало открытое голосование, участники постановили следующее:

1. Признать актуальными научные исследования, проводимые в области создания и изучения релиз-активных препаратов.
2. Рекомендовать продолжить исследование и разработку перспективных эффективных релиз-активных препаратов как на основе антител, так и с использованием других, в т. ч. искусственных, субстанций.
3. Просить президиум РАН обратиться в Минздрав России с предложением разработать регуляторные требования к инновационным релиз-активным препаратам.

# Лечение аллергического ринита интраназальными глюкокортикостероидами

Профессор А.И. Крюков, профессор Н.Л. Кунельская, д.м.н. Г.Ю. Царапкин,  
к.м.н. А.С. Товмасын

ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии  
им. Л.И. Свержевского» ДЗМ

## РЕЗЮМЕ

На протяжении последних десятилетий наблюдается неуклонный рост аллергических заболеваний верхних дыхательных путей. По степени распространенности, влиянию на здоровье и качество жизни пациентов лидирующее место занимает аллергический ринит (АР), удельный вес которого в структуре аллергопатологии достигает 60–70%. АР относится к числу самых часто встречающихся заболеваний, его распространенность и частота продолжают расти достаточно высокими темпами. По результатам эпидемиологических исследований, АР страдает более 20% населения всех возрастных групп. Лечение больных АР включает нефармакологические и фармакологические методы. Все лекарственные средства, применяемые для лечения АР, можно подразделить на 2 группы: 1) препараты, позволяющие контролировать симптомы заболевания, и 2) препараты, оказывающие истинно терапевтический эффект. К последней группе прежде всего относятся интраназальные глюкокортикостероиды (ИнГКС). В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что глюкокортикоиды воздействуют практически на все этапы патогенеза АР. Их терапевтический эффект при АР связывают прежде всего с противовоспалительным и десенсибилизирующим действием. В статье представлены описание и опыт применения ИнГКС будесонид с торговым названием Тафен® назаль при лечении АР.

**Ключевые слова:** аллергический ринит, аллерген, интраназальные глюкокортикостероиды, будесонид, Тафен назаль.  
**Для цитирования:** Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Царапкин Г.Ю., Товмасын А.С. Лечение аллергического ринита интраназальными глюкокортикостероидами // PMЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 1(1). С. 4–6.

## ABSTRACT

Treatment of allergic rhinitis with intranasal glucocorticosteroids  
Kryukov A.I., Kunelskaya N.L., Tsarapkin G.Yu., Tovmasyan A.S.

Scientific Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology named after L.I. Sverzhevsky, Moscow

Over the past decades, there has been a steady increase in allergic diseases of the upper respiratory tract. In terms of prevalence, and the influence on the health and quality of life of patients allergic rhinitis (AR) occupies a leading place in the structure of allergopathology, its specific gravity reaches 60-70%. AR is one of the most common diseases, its prevalence and frequency continues to grow at a rather high rate. According to the results of epidemiological studies, more than 20% of the population of all age groups suffer from AR. Treatment of AR patients includes non-pharmacological and pharmacological methods. All drugs used to treat AR can be divided into 2 groups: 1) drugs that control the symptoms of the disease, and 2) drugs that have a truly therapeutic effect. The last group includes, primarily, intranasal glucocorticosteroids (InGCS). Experimental and clinical studies show that glucocorticoids affect practically all stages of pathogenesis of AR. Their therapeutic effect in AR is primarily associated with anti-inflammatory and desensitizing effects. The article describes the experience and application of InGCS budesonide with the trade name Tafen® nasal in the treatment of AR.

**Key words:** allergic rhinitis, allergen, intranasal glucocorticosteroids, budesonide, Tafen nasal.

**For citation:** Kryukov A.I., Kunelskaya N.L., Tsarapkin G.Yu., Tovmasyan A.S. Treatment of allergic rhinitis with intranasal glucocorticosteroids // RMJ. Medical Review. 2018. № 1(1). P. 4–6.

Аллергический ринит (АР) — интермиттирующее или персистирующее воспаление слизистой оболочки полости носа, обусловленное сенсibilизацией к ингаляционным аллергенам, в основе которого лежит воспалительная IgE-опосредованная реакция, вызванная попаданием аллергенов на слизистую оболочку полости носа. Это заболевание широко распространено во многих странах, частота его в общей популяции составляет более 20% [1]. АР проявляется 4 основными симптомами: выделениями из носа, затруднением носового дыхания, чиханием и жжением в полости носа, которые носят обрати-

мый характер после прекращения экспозиции аллергенов или под воздействием лечения [2]. В результате постоянно затрудненного носового дыхания к основным симптомам могут присоединяться головная боль, неприятное ощущение стекания отделяемого по задней стенке глотки, изменение тембра голоса [3].

## ПАТОГЕНЕЗ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Патогенез АР является классическим примером IgE-опосредованной аллергической реакции первого типа. Главными участниками аллергического воспаления в слизи-

стой оболочке носа являются тучные клетки, эозинофилы, лимфоциты, а также базофилы, дендритические и эндотелиальные клетки [2]. Слизистая оболочка носа обладает распознающим аллергены механизмом за счет фиксации аллергенспецифического IgE на его высокоаффинных рецепторах в тучных клетках. Связывание аллергена с аллергенспецифическим IgE является толчком, запускающим активацию тучных клеток. Дегрануляция этих клеток приводит к выделению в межклеточное пространство медиаторов воспаления, которые, действуя на клеточные структуры, вызывают общеизвестные симптомы ринита: чувство зуда в носу, чихание, ринорею и чуть позже — заложенность носа.

#### ДИАГНОСТИКА АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Для диагностики поллинозов используют данные аллергологического анамнеза, результаты специфического обследования (кожные пробы, провокационные тесты) и лабораторные методы исследования [4]. До настоящего времени основным (и наиболее распространенным) методом выявления «причинных» аллергенов остаются кожные пробы. На достоверность результатов кожных проб могут влиять такие факторы, как прием (в т. ч. предшествующий) антигистаминных препаратов, сопутствующий атопический дерматит, преклонный или слишком молодой возраст пациента [5, 6]. Иногда с целью подтверждения того, что выявленный аллерген является «причинным», после кожных проб аллергологами проводится внутриносовой провокационный тест. Следует помнить, что в редких случаях данный тест может спровоцировать бронхоспазм [7]. Определение общего и специфических IgE в сыворотке крови приобретает особое значение при неубедительных результатах кожных проб либо при невозможности их постановки, а также при обследовании перед курсом специфической иммунотерапии. Определение аллергенспецифических антител в сыворотке может быть ограничено высокой стоимостью исследования [7]. Существуют объективные маркеры аллергического воспаления, обнаруживаемые в назальном секрете. Практически у каждого больного АР необходимо решить вопрос о преобладании аллергического или инфекционного компонента [8]. Зачастую в этом помогает риноцитологическое исследование. Преобладание эозинофилов свидетельствует о превалировании аллергического компонента, нейтрофилов — инфекционного [1]. Выявлен интересный факт изменения микробиоценоза слизистой оболочки носа при аллергической риносинусопатии. Так, у пациентов с АР, в отличие от здоровых, обнаруживается увеличение общей численности микроорганизмов, относящихся к условно-патогенным. При этом отмечается снижение видового разнообразия стафилококков при увеличении численности золотистого стафилококка. В группе пациентов с АР отмечено увеличение штаммов, обладающих высоковирулентными и персистентными свойствами, что позволяет рассматривать их в качестве этиологических агентов, способных вызывать вторичные воспалительные заболевания носа и носоглотки [9].

#### ТЕРАПИЯ ПОЛЛИНОЗОВ

Лечение АР должно осуществляться по нескольким направлениям: предупреждение контакта с аллергенами — элиминация аллергенов, специфическая иммунотерапия, медикаментозная терапия.

Фармакотерапия поллинозов состоит в использовании фармакологических средств, направленных на устранение

основных симптомов ринита, конъюнктивита, бронхиальной астмы. В фармакотерапии АР в свою очередь используют следующие группы лекарственных препаратов: антигистаминные препараты, глюкокортикостероиды, стабилизаторы мембран тучных клеток (кромоны), сосудосуживающие препараты (деконгестанты), реже — антихолинэргические средства, антилейкотриеновые препараты, моноклональные анти-IgE-антитела. В лечении пациентов с умеренными и выраженными формами АР обычно используются топические кортикостероидные препараты. Они, обладая выраженным противовоспалительным эффектом, проникают через клеточную мембрану, подавляют синтез гистамина тучными клетками и уменьшают проницаемость сосудистых стенок. Современные интраназальные глюкокортикостероиды (ИнГКС) практически не обладают системным действием, что объясняется их быстрой метаболической инактивацией в печени [6]. ИнГКС характеризуются относительно медленным началом действия — максимальный эффект развивается через несколько дней или недель. Современные ИнГКС, как правило, не вызывают атрофии слизистой оболочки полости носа при длительном применении. Регулярное профилактическое использование топических кортикостероидов уменьшает заложенность носа, ринорею, чихание и зуд, что подтверждено рядом плацебо-контролируемых клинических исследований [7]. ИнГКС являются наиболее эффективными средствами при лечении всех форм АР и считаются признанным стандартом его лечения. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что ИнГКС воздействуют практически на все звенья патогенеза АР [10]. ИнГКС проникают в цитоплазму клетки и клеточное ядро, вызывая развитие внегеномных (быстрых) и геномных (медленных) эффектов, в связи с чем начало действия препаратов отмечается через 8 ч, а полный эффект — через несколько дней. Эти механизмы лежат в основе противоаллергического, противовоспалительного и противоотечного действия ИнГКС [11]. При этом ИнГКС снижают чувствительность рецепторов слизистой оболочки носа к гистамину и механическим раздражителям, но не изменяют иммунный ответ организма на бактериальную инфекцию.

Возможности местного использования ИнГКС коренным образом изменили тактику ведения больных с воспалительными заболеваниями носа и околоносовых пазух. Преимуществами фармакологического противоаллергического эффекта ИнГКС являются одновременное торможение как ранней, так и поздней фазы аллергического ответа и угнетение всех симптомов аллергического воспаления без риска возникновения побочных реакций, свойственных ГКС системного действия. Достоинством ИнГКС перед пероральными является минимальный риск развития системных побочных эффектов на фоне создания адекватных концентраций активного вещества в слизистой оболочке носа, позволяющих контролировать симптомы АР. Результаты клинических исследований и мета-анализов позволяют считать их самыми эффективными средствами для лечения АР и рассматривать в качестве препаратов 1-го ряда при этом заболевании [8]. ИнГКС отличаются от системных ГКС своими фармакологическими свойствами: липофильностью, быстрой инактивацией, коротким периодом полувыведения из плазмы крови.

Из современных представителей класса ИнГКС заслуживает внимания содержащий будесонид препарат Тафен® назаль с высокой аффинностью и селективностью к ГКС-рецепторам.

Тафен® назаль — глюкокортикостероидный препарат для ингаляционного и интраназального применения. Будесонид, содержащийся в Тафен® назаль, — ГКС интраназального использования. Активное вещество обладает ярко выраженным антиаллергическим и противовоспалительным эффектом. Резорбтивное действие не развивается при использовании медикамента в терапевтических дозировках. При длительной терапии будесонид хорошо переносится и не обладает минералокортикоидной активностью. На фоне лечения снижается выработка медиаторов воспаления, эозинофильных гранулоцитов и тучных клеток; повышается выработка противовоспалительных протеинов. Активное вещество уменьшает выработку свободных радикалов, токсичных белков, а также ингибирует синтезирование гистамина, что позволяет снизить его концентрацию в тучных клетках. Лекарственное средство применяется для лечения и профилактики АР (сезонная и круглогодичная формы). Выраженность назальных симптомов — заложенности носа, ринореи — после введения первой дозы достоверно уменьшается в течение 5–24 ч по сравнению с использованием плацебо.

Дозировка Тафен® назаль у взрослых — 2 дозы по 50 мкг в каждую половину полости носа 2 р./сут. Стандартная поддерживающая схема — по 1 дозе в каждую половину полости носа 2 р./сут. Поддерживающей называется самая низкая эффективная доза, способная справляться с симптоматикой ринита. Разовая доза не должна превышать 200 мкг. Регулярное и правильное использование медикамента позволяет достичь терапевтического эффекта и снизить вероятность возникновения негативных реакций.

Входящий в состав Тафен® назаль будесонид применяется не только в лечении круглогодичного и сезонного АР, но и для профилактики и лечения вазомоторного ринита, а также при носовых полипах. Возможно его применение у детей с 6 лет.

Важным аспектом безопасности является возможность применения препарата Тафен® назаль при грудном вскармливании. Хотя будесонид и способен проникать в грудное молоко, при применении терапевтических доз препарата влияния на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, не ожидается. В фармакокинетических исследованиях установлено, что расчетная суточная доза, получаемая ребенком, составляла 0,3% от материнской суточной дозы, а средняя концентрация препарата в плазме крови ребенка — 1/600 от концентрации в плазме матери. Концентрация будесонида во всех образцах плазмы крови детей была ниже предела обнаружения [12].

#### Клинический случай

Больная М., 38 лет, обратилась в консультативно-диагностическое отделение ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» с жалобами на заложенность носа, водянистые выделения из носа, чувство зуда, «щекотания» в носу, приступы чихания, слезотечения, ухудшение обоняния в течение последних 2 лет. Пациентка неоднократно получала курсы антигистаминных препаратов (цетиризин, лоратадин), которые временно устраняли или уменьшали симптомы ринита — зуд, чихание, ринорею, но не влияли на заложенность носа, из-за чего ей приходилось постоянно пользоваться назальными деконгестантами.

Для постановки диагноза проведены ЛОР-осмотр, эндоскопия полости носа и носоглотки, риноцитогамма, клинический анализ крови, анализ крови на общий IgE, кожные

скарификационные пробы. При эндоскопии полости носа — слизистая оболочка бледно-синюшная, отечная, в носовых ходах содержится значительное количество прозрачной жидкости. Показатели риноанометрии: суммарный объемный поток (СОП) — 356 мл/с, суммарное сопротивление воздушному потоку (СС) — 0,52 сПа/мл, при анемизации слизистой оболочки отмечается сокращение нижних носовых раковин. При аллергологическом обследовании выявлена сенсibilизация к домашней пыли (клещам *D. pteronyssinus* и *D. farinae*). Данные клинико-лабораторных исследований: эозинофилия до 8–9%, лейкоциты — 7,8 тыс./мкл, уровень общего IgE — 125 кЕ/л (норма — до 100 кЕ/л). Риноцитогамма представлена эозинофилами, составляющими 45% от общего числа клеток, определены единичные нейтрофилы, эпителий, слизь. Был диагностирован АР (персистирующая форма).

Больной проведена аллергенспецифическая иммунотерапия, а также назначен препарат Тафен® назаль интраназально 2 р./сут по 2 дозы по 50 мкг (400 мкг/сут) в течение 2 нед. (до стихания симптомов) и 200 мкг/сут в течение следующих 8 нед. (в качестве поддерживающей дозы). Уже через 4 дня после применения препарата пациентка стала отмечать улучшение носового дыхания, показатели риноанометрии на 15-й день: СОП — 490 мл/с, СС — 0,39 сПа/мл.

Было назначено всего 3 курса ИнГКС-терапии длительностью по 2 мес. с перерывом в 1 мес. После терапии пациентка отказалась от сосудосуживающих капель, клиническая симптоматика была купирована практически полностью, показатели риноанометрии: СОП — 537 мл/с, СС — 0,25 сПа/мл. В риноцитогамме отмечалась эозинофилия, составляющая 23% от общего числа клеток.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные литературы и наш клинический опыт свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности использования ИнГКС при базисной терапии АР. Правильно подобранная глюкокортикоидная терапия в подавляющем большинстве случаев способствует купированию симптомов АР. Среди ИнГКС качественно и с позиции экономических затрат выделяется препарат Тафен® назаль, обладающий широким спектром зарегистрированных показаний и рекомендованный к лечению различных форм АР.

#### Литература

1. Кудайбергенова С.Ф. Информативность цитологического метода исследования при аллергическом рините с сопутствующей патологией со стороны ЛОР-органов // Вестник оториноларингологии. 2010. № 3. С. 37–38 [Kudaybergenova S.F. Informativnost' tsitologicheskogo metoda issledovaniya pri allergicheskom rinite s soputstvuyushchey patologiyey so storony LOR-organov // Vestnik otorinolaringologii. 2010. № 3. S. 37–38 (in Russian)].
2. Лопатин А.С. Ринит: руководство для врачей. М.: Литтерра, 2010. 424 с. [Lopatin A.S. Rinit: rukovodstvo dlya vrachey. M.: Litterra, 2010. 424 s. (in Russian)].
3. Лопатин А.С., Латышева Е.Н. Левоцетиризин в терапии аллергического ринита // Вестник оториноларингологии. 2010. № 4. С. 98–101 [Lopatin A.S., Latysheva Ye.N. Levocetirizin v terapii allergicheskogo rinita // Vestnik otorinolaringologii. 2010. № 4. S. 98–101 (in Russian)].
4. Горячкина Л.А., Передкова Е.В., Бжедугова Е.Р. Лечение поллинозов // Лечащий врач. 2004. № 3. С. 1–6 [Goryachkina L.A., Peredkova Ye.V., Bzhedugova Ye.R. Lecheniye pollinozov // Lechashchiy vrach. 2004. № 3. S. 1–6 (in Russian)].
5. Гусева Е.Д., Файзуллина Р.М. Особенности мукозального иммунитета у детей с аллергическим ринитом // Вестник оториноларингологии. 2012. № 6. С. 33–35 [Guseva Ye.D., Fayzullina R.M. Osobennosti mukozalnogo immuniteta u detey s allergicheskim rinitom // Vestnik otorinolaringologii. 2012. № 6. S. 33–35 (in Russian)].
6. Ильина Н.И., Феденко Е.С., Курбачева О.М. Аллергический ринит. Пособие для врачей общей практики и фармацевтов // Российский аллергологический журнал. 2004. № 3. С. 12–13 [Il'ina N.I., Fedenko Ye.S., Kurbacheva O.M. Allergicheskiy rinit. Posobiye dlya vrachey obshchey praktiki i farmatsevtov // Rossiyskiy allergologicheskij zhurnal. 2004. № 3. S. 12–13 (in Russian)].

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





# Тафен® НАЗАЛЬ

Будесонид

**Контроль симптомов  
аллергического  
и вазомоторного ринита<sup>1-3</sup>  
по доступной цене<sup>5</sup>**



**Значительно улучшает  
носовое дыхание<sup>1-3</sup>**



**Разрешен к применению у женщин  
в период лактации<sup>2,4</sup>**



**200 доз на 50 дней лечения  
по доступной цене<sup>2,5</sup>**



ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕПАРАТА: Тафен® назаль. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: будесонид. РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П №014740/01. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: спрей назальный дозированный. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: профилактика и лечение сезонных и круглогодичных аллергических ринитов; профилактика и лечение вазомоторных ринитов; носовые полипы. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к будесониду или вспомогательным веществам препарата; активная форма туберкулеза легких; детский возраст до 6 лет. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: взрослые и дети старше 6 лет: первоначально 2 дозы по 50 мкг будесонида в каждый носовой ход 2 раза в сутки. Обычная поддерживающая доза составляет 1 дозу в каждый носовой ход 2 раза в сутки или 2 дозы в каждый носовой ход 1 раз в сутки, утром. Поддерживающая доза должна быть самой низкой эффективной дозой, снимающей симптомы ринита. Максимальная разовая доза 200 мкг (по 100 мкг в каждый носовой ход), максимальная суточная доза 400 мкг в течение не более 3 месяцев. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: со стороны дыхательной системы: раздражение слизистой оболочки полости носа, кровянистые выделения из носа, носовое кровотечение, чихание после первого применения препарата, диспноэ, охриплость голоса, свистящее дыхание, боль в полости носа. В начале терапии в течение короткого периода времени могут наблюдаться следующие явления: ринорея и образование корок на слизистой оболочке носа. Со стороны желудочно-кишечного тракта: сухость слизистой оболочки рта. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ: применение препарата Тафен® назаль при беременности допускается только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Препарат способен проникать в грудное молоко, однако при применении терапевтических доз будесонида влияния на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, не ожидается, будесонид может применяться в период грудного вскармливания. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: следует избегать одновременного применения будесонида с кетоконазолом и интраконазолом; одновременное применение будесонида с циклоспорином и троландромицином может привести к значительному увеличению концентрации будесонида в плазме крови; одновременное применение с фенобарбиталом, фенитоином, рифампицином может снизить эффективность Тафен® назаль; метандиенон, эстрогены и гормональные контрацептивы усиливают действие будесонида, однако при применении низкодозированных комбинированных пероральных контрацептивов такого эффекта не наблюдалось. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: грибковые и вирусные инфекции дыхательных путей, скрытая форма туберкулеза, легких, недавние хирургические вмешательства в полости носа, недавняя травма носа, нейротрофные вирусные инфекции, цирроз печени, глаукома, гипотиреоз. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: рекомендуется избегать попадания препарата Тафен® назаль в глаза. При длительном назначении высоких доз будесонида нельзя исключать риск проявления системного действия препарата. При длительной терапии препаратом Тафен® назаль необходимо проводить оценку состояния слизистой оболочки носа каждые 6 месяцев.

1. Л. А. Бабакина и др. Сравнительная эффективность будесонида и кромогликата натрия при среднетяжелом персистирующем аллергическом рините у детей // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2006. №2.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Тафен® назаль.

3. James H, Day et al Onset of action of intranasal budesonide (Rhinocort Aqua) in seasonal allergic rhinitis studied in a controlled exposure model // Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 105, Issue 3, March 2000, Pages 489-494.

4. Fall A, Bengtsson T, Kennedy B-M, et al. Exposure of infants to budesonide through breast milk of asthmatic mothers // J. Allergy Clin. Immunol. — 2007. — V. 120 (4). — R 788-802.

5. Согласно данным базы ООО «Ай Эм Эс Хелс» «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ» средняя розничная цена на национальном уровне по розничному каналу в сентябре 2017 года для препарата Тафен® назаль спрей 50 мкг 200 доз 10 мл ЗАО «Сандоз» составляет 368,47 руб.

Реклама. Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников.

Перед применением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по применению.

RU1802769562

**SANDOZ** A Novartis  
Division

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

# Рандомизированное исследование клинической сопоставимости двух форм флурбипрофена 8,75 мг (спрей и таблетки для рассасывания) у пациентов с болью в горле на фоне инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей, проведенное в Российской Федерации (реферат)

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить эффективность флурбипрофена 8,75 мг в форме спрея или таблеток для рассасывания у пациентов с болью в горле, вызванной инфекцией верхних дыхательных путей (ИВДП).

**Материал и методы:** в данном мультицентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании на неуступающую эффективность принимали участие взрослые пациенты с недавно появившейся умеренной или сильно выраженной болью в горле вследствие ИВДП. После рандомизации пациенты получали однократную дозу флурбипрофена 8,75 мг в форме спрея (n=218) или таблеток для рассасывания (n=222). Наличие либо отсутствие бета-гемолитического стрептококка (А или С) было подтверждено бактериальным посевом мазка из горла. Первичная конечная точка эффективности определялась как разница между значением интенсивности боли в горле (РИБ), оцененной по шкале интенсивности боли в горле (ШИБГ) в исходном состоянии и спустя 2 ч после применения препарата. Вторичные конечные точки включали РИБ ШИБГ через 1 ч (РИБ ШИБГ 1 ч) и на протяжении 2 ч (суммируемая разность в интенсивности боли (СРИБ ШИБГ) 0–2 ч), а также рейтинг удовлетворенности пациента и оценку эффективности препарата исследователем через 2 ч после применения препарата. Также оценивалась безопасность препарата, для этого проводилась регистрация нежелательных явлений (НЯ).

**Результаты и обсуждение:** уменьшение интенсивности боли в горле через 2 ч после применения препарата (РИБ ШИБГ 2 ч) практически не отличалось при применении разных форм препарата: спрей (среднеквадратичное среднее -40,51), таблетки для рассасывания (-40,10), что подтверждает неуступающую эффективность форм препарата. Не было обнаружено значимых различий между препаратом в форме спрея и таблеток для рассасывания при РИБ ШИБГ 1 ч или СРИБ ШИБГ 0–2 ч, удовлетворенность пациентов и оценка эффективности исследователем через 2 ч после применения лекарства были схожими для обеих групп. В вероятности наступления НЯ значительной разницы между двумя группами не было обнаружено. Всего в обеих группах было зарегистрировано 17 явлений, связанных с приемом препарата: они не имели интенсивных проявлений и были незначительными.

**Заключение:** обе формы препарата продемонстрировали сопоставимые профили эффективности и безопасности, что дает возможность рекомендовать пациентам обе формы как эффективное средство для снижения интенсивности боли в горле.

**Ключевые слова:** флурбипрофен, неуступающая эффективность, спрей, таблетки для рассасывания.

**Для цитирования:** Рандомизированное исследование клинической сопоставимости двух форм флурбипрофена 8,75 мг (спрей и таблетки для рассасывания) у пациентов с болью в горле на фоне инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей, проведенное в Российской Федерации (реферат) // PMЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 1(1). С. 8–15.

## ABSTRACT

**Efficacy of flurbiprofen 8.75 mg delivered as a spray or lozenge in patients with sore throat due to upper respiratory tract infection: a randomized, non-inferiority trial in the Russian Federation (report)**

**Aim:** to assess the efficacy of flurbiprofen 8.75 mg delivered as a spray or lozenge in patients with sore throat due to upper respiratory tract infection (URTI).

**Materials and methods:** this multicenter, double-blind, double-dummy, non-inferiority study randomized 440 adults with recent-onset, moderate-to-severe sore throat due to URTI to a single dose of either flurbiprofen 8.75 mg spray (n=218) or flurbiprofen 8.75 mg lozenge (n=222). The presence or absence of beta-hemolytic streptococci (A or C) was confirmed by culture tests (throat swab). The primary efficacy end point was the difference from baseline to 2 hours post-dose in sore throat pain intensity scale (STPIS pain intensity difference [PID] 2h). Secondary end points included STPIS PID at 1 hour (STPIS PID 1h) and over 2 hours (STPIS sum of sore throat pain intensity differences [SPID] 0–2h) and ratings of patient satisfaction and investigator assessment of drug efficacy at 2 hours. Safety (adverse events [AEs]) was also assessed.

**Results and Discussion:** reductions in sore throat pain intensity at 2 hours (STPIS PID 2h) were similar for spray (least square mean -40.51) and lozenge (-40.10) with non-inferiority demonstrated. There was no significant difference between spray and lozenge in STPIS PID 1h or STPIS SPID 0–2h, and patient satisfaction and investigators' assessment of efficacy at 2 hours were

*similar for both groups. There were no significant differences in AEs between the two groups, with 17 drug-related events across both groups, all being mild and none being serious.*

**Conclusion:** *both formulations demonstrated comparable efficacy and safety profiles and provide patients with two different treatment formats to choose from for effective symptomatic relief of sore throat, depending on their preference.*

**Key words:** *flurbiprofen, non-inferiority, spray, lozenge.*

**For citation:** *Efficacy of flurbiprofen 8.75 mg delivered as a spray or lozenge in patients with sore throat due to upper respiratory tract infection: a randomized, non-inferiority trial in the Russian Federation (report) // RMJ. Medical Review. 2018. № 1(1). P. 8–15.*

## ВВЕДЕНИЕ

Фарингит — это воспаление слизистой оболочки и лимфоидной ткани глотки, вызванное инфекцией верхних дыхательных путей (ИВДП), в том числе и обычной простудой [1–4]. Хотя болезненное, острое воспаление горла в большинстве случаев проходит в течение 3–7 дней даже в отсутствие лечения, дискомфорт, сопровождающий боль в горле, может существенно снизить качество жизни и повлиять на ежедневную деятельность пациента [5]. Кроме того, фарингит является одной из наиболее частых причин первичного обращения к врачу [1, 3, 6–9].

Лишь небольшая часть (около 10%) случаев фарингита вызываются бактериальной инфекцией, чаще всего бета-гемолитическим стрептококком группы А [1] и, реже, бета-гемолитическим стрептококком группы С [2]. Основная часть случаев фарингита связана с вирусной инфекцией. Большое количество пациентов, однако, обращаются к врачу с просьбой выписать им антибиотики и часто действительно получают такой рецепт [7, 11–13]. В некоторых случаях применение антибиотиков может быть оправданно, но в большинстве случаев острого фарингита их эффективность мала, а применение не всегда ведет к быстрому облегчению состояния даже при наличии бактериальной инфекции [7, 14]. Нецелесообразное применение антибиотиков вносит свой вклад в актуальную на сегодняшний день проблему роста антибиотикорезистентности [13, 15]. Более того, было выдвинуто предположение, что пациенты, обращаясь к доктору с просьбой выписать им антибиотики, на самом деле надеются на быстрое избавление от болевых ощущений [12]. Таким образом, приведенные здесь данные свидетельствуют о том, что даже в тех случаях, в которых применение антибиотика оправданно и целесообразно, пациент по-прежнему нуждается в лекарственном средстве, которое быстро и эффективно избавит его от острой боли в горле [3].

Препараты местного действия, такие как таблетки для рассасывания и спреи, подходят для симптоматического лечения фарингита, поскольку воздействуют непосредственно на очаг боли и воспаления. Если сравнивать с препаратами системного действия, то препараты местного действия обладают гораздо меньшим риском токсичности [16]. Применяя таблетки для рассасывания, можно добиться высокой концентрации действующего вещества в ротовой полости и горле, тогда как применение спрея позволяет быстро доставить действующее вещество к очагу воспаления на задней стенке глотки [16, 17]. Флурбипрофен относится к группе нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) с доказанной анальгезирующей и противовоспалительной эффективностью [18, 19]. Было установлено, что таблетки для рассасывания с содержанием флурбипрофена 8,75 мг безопасно и эффективно облегчают симптомы боли в горле [3, 20–24]. Они принадлежат к группе безрецептурных (ОТС — от англ. over the counter) препаратов во многих странах мира и являются единственной зарегистриро-

ванной в России формой флурбипрофена. Недавно была создана инновационная форма флурбипрофена: спрей с содержанием действующего вещества 8,75 мг, что дало пациентам возможность выбирать для быстрого облегчения симптомов фарингита наиболее оптимальный вариант [17]. Уже в первом проведенном исследовании флурбипрофена в форме спрея с концентрацией действующего вещества 8,75 мг были выявлены хорошая переносимость препарата и быстрое длительное облегчение симптомов фарингита, в первую очередь снижение интенсивности боли [17].

Основной целью данного рандомизированного исследования было оценить эффективность флурбипрофена с концентрацией действующего вещества 8,75 мг в форме спрея или таблеток для рассасывания у пациентов с болью в горле, вызванной ИВДП. Оценка лечения проводилась в группе в целом, а также отдельно в подгруппах пациентов с положительным и отрицательным результатом теста на наличие бета-гемолитического стрептококка (А или С).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

### ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное мультицентровое рандомизированное (1:1) двойное слепое плацебо-контролируемое, с активным контролем и параллельными группами исследование с однократным введением препарата было проведено в 16 российских научно-исследовательских центрах в период между 28 ноября 2014 и 14 ноября 2015 г. Исследование проводилось в соответствии с рекомендациями руководств по надлежащей клинической практике, а также в соответствии со всеми действующими российскими рекомендациями. Исследование было одобрено Комитетом по этике Министерства здравоохранения Российской Федерации и независимыми комитетами по этике, действующими при каждом из научно-исследовательских центров. От всех пациентов, принимавших участие в исследовании, было получено письменное информированное согласие.

### ПАЦИЕНТЫ

Участниками исследования стали взрослые пациенты научно-исследовательских центров в возрасте от 18 до 75 лет, с жалобами на боль в горле вследствие ИВДП, у которых симптомы появились в течение 4 дней до обращения в центр. Пациенты были включены в исследование, если они оценивали интенсивность боли как умеренную или сильную по шкале интенсивности боли в горле (ШИБГ), если у них был выявлен по опроснику ИВДП хотя бы один из симптомов, сопутствующих ИВДП, а исходные данные по раздельным шкалам оценки были следующие: по ШИБГ боль определялась на отметке  $\geq 66$  мм, по шкале трудностей при глотании (ШТГ) — на отметке  $\geq 50$ , а ощущение отека гортани по шкале отека глотки (ШОГ) — на отметке  $\geq 33$  мм. Для подтверждения диагноза терапевтом использовалась оценка тонзиллофарингита (ОТФ) — диагноз считался подтвержденным у пациентов, набравших 5 и более баллов.

Критериями исключения были: наличие аллергии или гиперчувствительности к флурбипрофену или другим НПВП; наличие гнойных язв на миндалинах; дыхание через рот из-за заложенности носа; температура тела (измеренная орально) выше 38,0° С; сильный кашель; использование лекарственных сосательных леденцов, таблеток для рассасывания, спреев, леденцов от кашля либо других продуктов со смягчающими свойствами, например, карамелек, в течение последнего часа до проведения исследования; прием анальгетиков/антипиретиков быстрого действия или противоотечных и отхаркивающих препаратов в течение 4 ч до проведения исследования; прием анальгетиков/антипиретиков с отложенным действием в течение 12 ч до начала исследования; наличие любого заболевания, при котором дыхание затруднено (например, бронхопневмонии).

#### ИССЛЕДУЕМЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Пациенты были случайным образом распределены в одну из двух терапевтических групп: группу с тестируемым препаратом (флурбипрофен 8,75 мг в форме спрея) или группу с контрольным препаратом (флурбипрофен 8,75 мг в форме таблеток для рассасывания). Каждый пациент получил уникальный номер, и исследуемый препарат был случайным образом распределен среди данной последовательности номеров. Поскольку тестируемый и контрольный препараты имели разные формы, в исследовании применили двойной слепой метод: в соответствии с рандомизацией пациенты получали разовую дозу флурбипрофена 8,75 мг в форме спрея и 1 плацебо-таблетку для рассасывания либо 1 таблетку для рассасывания с 8,75 мг флурбипрофена и разовую дозу плацебо-спрея. Внутри каждой терапевтической группы для исключения возможных эффектов очередности применения препаратов также был случайным образом определен порядок применения спрея и таблетки для рассасывания (1:1). Ни пациенты, ни исследователи не знали, какой из препаратов являлся плацебо. Дозу препаратов пациенты получали от медицинского персонала, задействованного в исследовании. После получения первого препарата (если это таблетки для рассасывания, то после окончательного рассасывания) следовал 10-минутный интервал перед применением следующего препарата. Пациент получал от персонала разъяснения, как рассасывать таблетку: не жевать, не разгрызать и не проглатывать до полного растворения, а «прокатывать» ее по всей ротовой полости во время рассасывания, не ограничиваться какой-либо одной частью ротовой полости. Спрей применяли следующим образом: пациента просили открыть рот и затем в глотку впрыскивали единичную дозу флурбипрофена 8,75 мг (что составляет три впрыскивания). Пациентов просили воздержаться от приема пищи или жидкости в течение последующих 2-х ч. Чтобы дать возможность пациенту принять участие в исследовании в случае, если он принимал недопустимые препараты (пастилки для горла или карамельки), был определен период вымывания препарата до начального скрининга. Продолжительность периода вымывания определялась типом недопустимой терапии. Также пациент не был включен в исследование, если после периода вымывания состояние остро-го воспаления горла сохранялось у него на протяжении более 4-х дней. Все препараты для исследования были предоставлены компанией Reckitt Benckiser (Hull, Великобритания).

#### ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ

В качестве отправной точки от каждого пациента была получена история болезни, и каждый пациент прошел ме-

дицинское обследование (включая оценку симптомов тонзиллофарингита и терапевтическую оценку фарингеального воспаления). У каждого пациента были взяты мазки из горла для посева на наличие бета-гемолитического стрептококка (А или С); анализ был выполнен в центральной лаборатории компании «Инвитро» (Москва, Россия). На протяжении всего исследования пациенты оценивали интенсивность боли в горле по шкале ШИБГ, используя визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) длиной 100 мм, где отметке «0» соответствует «отсутствие боли», а «100» — «сильная боль». Оценку по ШИБГ проводили в начале исследования, спустя 60 мин и 120±5 мин после введения дозы препарата. Также спустя 120±5 мин после введения препарата оценивалась удовлетворенность пациента по Шкале удовлетворенности пациента и определялась Клиническая оценка эффективности препарата терапевтом (КОЭПТ). Для оценки удовлетворенности пациент выбирал соответствующую отметку на шкале из 7 пунктов (крайне неудовлетворен, очень неудовлетворен, немного неудовлетворен, неудовлетворен, удовлетворен, очень удовлетворен, чрезвычайно удовлетворен). Для оценки клинической эффективности препарата исследователи пользовались шкалой из 5 категорий (плохая эффективность, достаточная, хорошая, очень хорошая, отличная). Все связанные с применением препаратов нежелательные явления (НЯ) регистрировались во время исследования согласно медицинскому справочнику для регламентации деятельности (MedDRA). По завершении периода длительностью 120 мин, в течение которого пациенты находились под наблюдением, они получали стандартные рекомендации по лечению боли в горле при ИВДП. Затем в течение 3 дней персонал, принимавший участие в исследовании, связывался с пациентами по телефону для сбора данных о сопутствующем лечении и о возможных НЯ после введения исследуемого препарата.

В ходе данного исследования проверялась гипотеза, что препарат флурбипрофена с концентрацией 8,75 мг в форме спрея является не менее эффективным, чем таблетки для рассасывания флурбипрофена с концентрацией 8,75 мг при лечении пациентов с болью в горле при ИВДП. С помощью статистических методов было определено, что размер выборки должен быть равен 220 пациентам.

#### ПЕРВИЧНЫЕ И ВТОРИЧНЫЕ КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ

В качестве первичных конечных точек эффективности была определена разница между исходным значением интенсивности боли в горле по ШИБГ и интенсивностью боли спустя 2 ч после применения препарата. Основными вторичными конечными точками были определены: разница между значением интенсивности боли в горле по ШИБГ через 1 ч после приема препарата, сумма разностей интенсивности боли в горле за 2-часовой период (СРИБ ШИБГ) и изменение интенсивности боли в горле у пациентов со стрептококковой инфекцией и без нее (бета-гемолитический стрептококк А или С). Также было проведено сравнение между группами пациентов по количеству набранных баллов по шкалам удовлетворенности пациента и оценки клинической эффективности терапевтом спустя 2 ч после приема препарата.

#### СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Для первичных конечных точек эффективности (РИБ ШИБГ 2 ч) было проведено сравнение средних значений РИБ ШИБГ 1 ч и СРИБ ШИБГ 0–2 ч, полученных методом наименьших квадратов и среднеквадратичного отклонения между группами пациентов. Была использована модель смешан-

**Таблица 1.** Характеристика пациентов исследования

Данные		Флурбипрофен 8,75 мг спрей (n=205)	Флурбипрофен 8,75 мг таблетки для рассасывания (n=212)	Всего (n=417)
Возраст (лет)	Среднее ± стандартное отклонение, Min; Max	41,4±14,5 18; 75	41,7±14,5 18; 74	41,5±14,5 18; 75
Пол	Мужской, n (%) Женский, n (%)	81 (39,5) 124 (60,5)	90 (42,5) 122 (57,5)	171 (41,0) 246 (59,0)
Исходные значения ШИБГ (мм)	Среднее ± стандартное отклонение, Min; Max	78,9±7,78 66; 100	79,4±7,68 67; 100	78,9±7,78 66; 100
Позитивный тест на бета-гемолитический стрептококк (А или С)*	n (%)	13 (6,5) <sup>a</sup>	9 (4,3) <sup>b</sup>	22 (5,4) <sup>c</sup>

**Примечание:** \* подтверждено бактериальным посевом мазка из горла для 201 (a), 210 (b), 411 (c) пациентов. Кроме того, было выявлено еще трое пациентов с позитивным тестом на бета-гемолитический стрептококк (А или С), которые были исключены из исследования, поскольку для них отсутствуют исходные данные и данные наблюдений.

ного ковариационного анализа (ANCOVA). Неуступающая эффективность флурбипрофена 8,75 мг в форме спрея считалась доказанной, если 95% двусторонний доверительный интервал (95% ДИ) для разницы средних значений, полученных методом наименьших квадратов, был выше определенного значения для неуступающей эффективности -6 мм. Удовлетворенность пациента терапией (Шкала удовлетворенности пациента) и оценка клинической эффективности терапевтом (ОКЭТ) через 2 ч после приема препарата анализировались с использованием U-критерия Манна — Уитни. Также были построены порядковые логистические регрессионные модели, использующие в качестве независимой переменной исходные значения ШИБГ, группу и последовательность терапии в качестве постоянных факторов, а центр — в качестве случайного фактора. Анализ безопасности включал всех пациентов, принимавших исследуемый препарат, и наступление связанных с приемом препарата НЯ сравнивалось между двумя группами с помощью точного критерия Фишера. Все статистические критерии являлись двусторонними, уровень значимости составлял 5%, ДИ для разности непрерывных параметров при сравнении между группами составил 95%. Эффективность оценивалась как в ходе полного статистического анализа (ПСА), основанного на принципе первоначального назначения терапии (ИТТ-анализ), так и в ходе анализа данных пациентов, прошедших лечение (РР-анализ). Поскольку данное исследование является исследованием на неуступающую эффективность, в качестве основного был принят анализ данных пациентов, прошедших лечение (РР-анализ). Анализ безопасности, охватывающий тех, кто принимал исследуемый препарат, использовался для оценки данных безопасности, демографических и исходных параметров, а также параметров лечения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

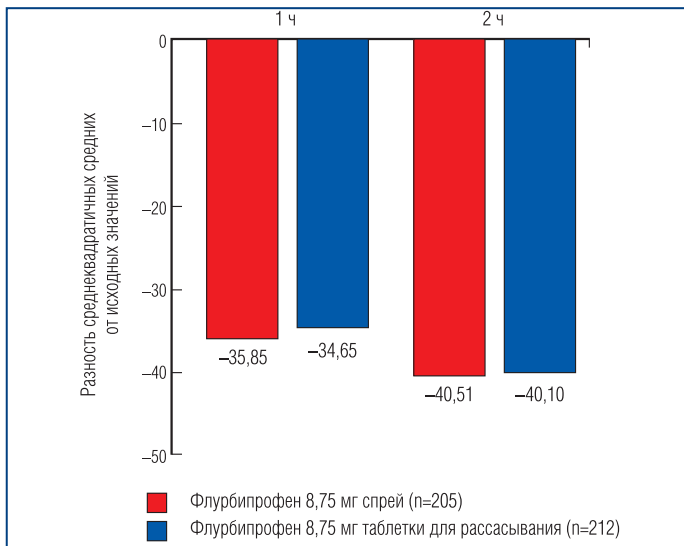
### ПАЦИЕНТЫ

Первоначальный отбор прошел 441 пациент, из них 440 были включены в исследование (флурбипрофен 8,75 мг спрей, n=218; флурбипрофен 8,75 мг таблетки для рассасывания, n=222). Один из пациентов был исключен из исследования (флурбипрофен 8,75 мг спрей) вследствие нарушения протокола, данные по нему так же не были включены в анализ эффективности, ПСА и РР-анализ, поскольку все остальные данные, кроме исход-

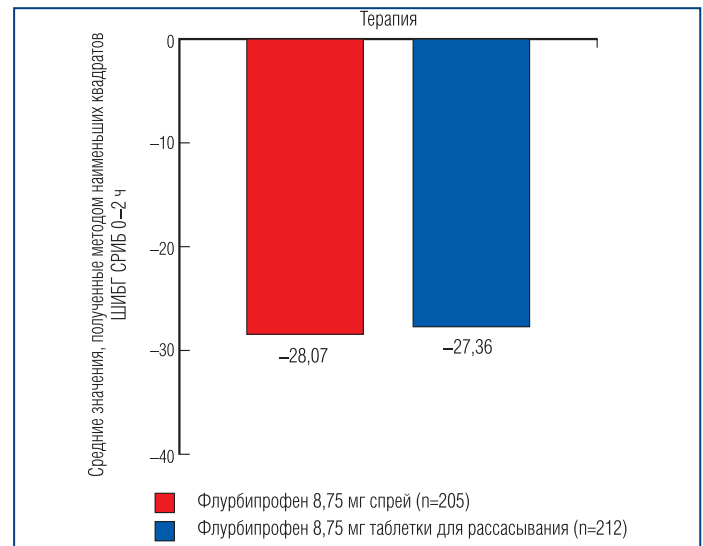
ных, для него отсутствовали. ПСА, таким образом, охватил 439 пациентов (спрей — n=217; таблетки для рассасывания — n=22), РР-анализ включал 417 пациентов (спрей — n=205; таблетки для рассасывания — n=212). Обе группы в РР-анализе и ПСА были сбалансированы по демографическим и исходным параметрам (табл. 1). Результаты бактериального посева на стрептококк показали, что процент

**Таблица 2.** Разница в интенсивности боли в горле по шкале ШИБГ между исходными данными и спустя 2 ч после приема препарата (ШИБГ РИБ 2 ч)

РИБ ШИБГ 2 ч	Флурбипрофен 8,75 мг спрей	Флурбипрофен 8,75 мг таблетки для рассасывания
Исходные данные пациентов (n=417), n	205	212
Среднее ± стандартное отклонение	-40,7±21,64	-40,3 ±22,27
Min, Max	-94; 1	-94; 5
Среднеквадратичное среднее (95% ДИ)	-40,51 (-47,57, -33,45)	-40,10 (-47,12, -33,09)
Таблетки для рассасывания в сравнении со спреем — разница между средними значениями, полученными методом наименьших квадратов (95% ДИ)	0,41 (-3,20, 4,01)	
p-значение	0,8245	
ПСА (n=439), n	217	222
Среднее ± стандартное отклонение	-40,3±21,66	-40,6 ±22,40
Min; Max	-94; 1	-94; 5
Среднеквадратичное среднее (95% ДИ)	-40,58 (-47,47, -33,68)	-40,40 (-47,26, -33,54)
Таблетки для рассасывания в сравнении со спреем — разница между средними значениями, полученными методом наименьших квадратов (95% ДИ)	0,18 (-3,37, 3,73)	
p-значение	0,9217	



**Рис. 1.** Уменьшение интенсивности боли в горле у пациентов через 1 ч (ШИБГ РИБ 1 ч) и 2 ч (ШИБГ РИБ 2 ч) после приема препарата (n=417)



**Рис. 2.** Суммируемая разность интенсивности боли в горле через 2 ч после приема препарата (ШИБГ СРИБ 0–2 ч) (PP-анализ, n=417)

пациентов с положительным результатом теста на бета-гемолитический стрептококк А или С в обеих группах примерно одинаков (табл. 1).

#### Первичные конечные точки

В PP-анализе было установлено, что уменьшение интенсивности боли в горле от исходной отметки до отметки 2 ч после приема препарата (РИБ ШИБГ 2 ч) было схожим у пациентов обеих групп (в группе с терапией препаратом в форме спрея и в форме таблетки для рассасывания,  $p=0,82$  (табл. 2, рис. 1). Такие же результаты были получены при ПСА (табл. 2). Как в PP-анализе, так и в ПСА была выявлена неуступающая эффективность спрея по сравнению с эффективностью таблетки для рассасывания.

#### Вторичные конечные точки: РИБ ШИБГ 1 ч, СРИБ ШИБГ 0–2 ч, ШИБГ при наличии стрептококковой инфекции

При PP-анализе было установлено, что уменьшение среднеквадратичных средних [95% ДИ] было сходным для РИБ ШИБГ 1 ч для группы с терапией флурбипрофеном 8,75 в форме спрея (-35,85 [-41,79, -29,90] мм) и флурбипрофеном 8,75 мг в форме таблеток для рассасывания (-34,65 [-40,55, -28,74] мм) (рис. 2). Похожие результаты наблюдались для ПСА (спрей -35,95 [-41,85, -30,05] мм; таблетки для рассасывания -34,83 [-40,70, -28,96] мм). Разница в данных анализов между группами была незначительной как для PP-анализа ( $p=0,4597$ ), так и для ПСА ( $p=0,4784$ ). В PP-анализе СРИБ ШИБГ 0–2 ч составила -28,07 [-32,34, -23,80 мм] и -27,36 [-31,60, -23,12 мм] для группы с терапией препаратом в форме спрея и в форме таблеток для рассасывания (рис. 2). Соответствующие результаты для ПСА составили -28,14 [-32,36, -23,91 мм] в группе спрея и -27,52 [-31,72, -23,31 мм] в группе таблеток для рассасывания. Разница среднеквадратичных отклонений в СРИБ ШИБГ 0–2 ч между двумя группами была незначительной (PP-анализ,  $p=0,5469$ ; ПСА,  $p=0,5901$ ).

Кроме того, среднее изменение в ШИБГ за 2 ч (РИБ ШИБГ 2 ч) после приема препарата ( $\pm$  стандартное отклонение, СО) было сходным для пациентов с положитель-

ным результатом теста на бета-гемолитический стрептококк (А или С) при PP-анализе (флурбипрофен 8,75 мг спрей -36,5 [20,89] мм; флурбипрофен 8,75 мг таблетки для рассасывания -44,2 [24,83] мм) и для пациентов с отрицательным результатом теста (флурбипрофен 8,75 мг спрей -41,1 [21,84] мм; флурбипрофен 8,75 мг таблетки для рассасывания -40,1 [22,28] мм). Похожие результаты были получены и в ходе ПСА.

#### Вторичные конечные точки:

##### РЕЙТИНГ УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ ТЕРАПИЕЙ

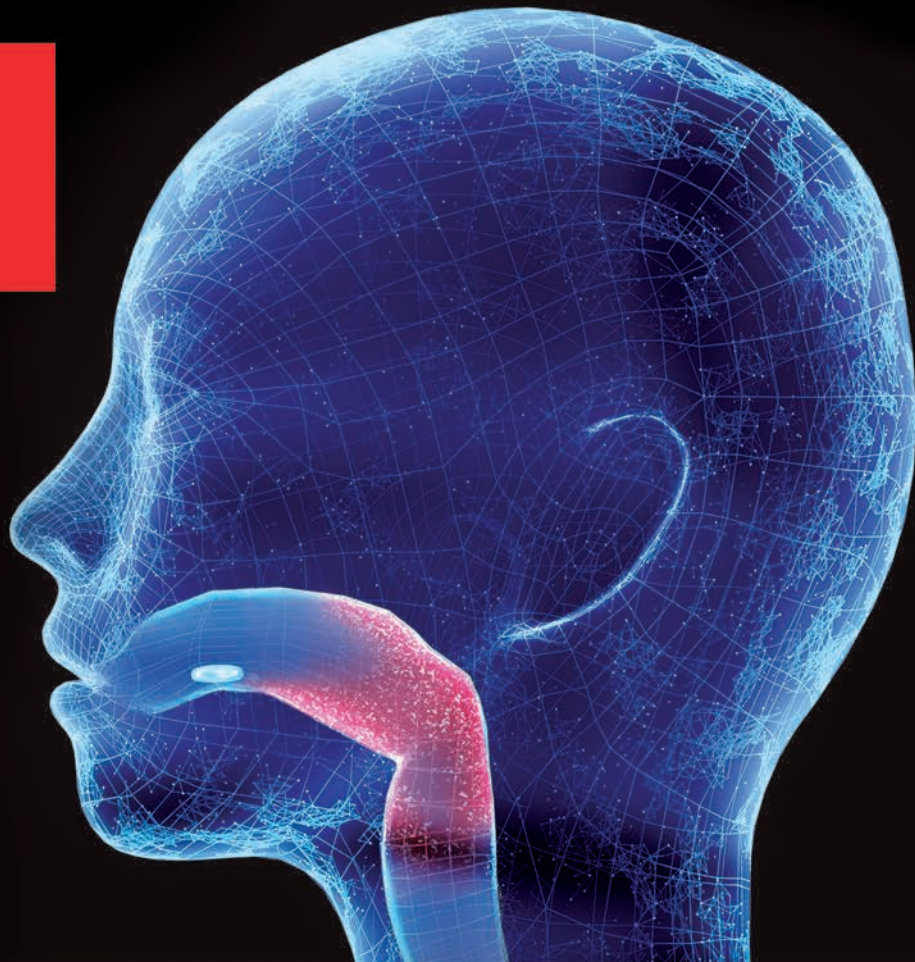
Не было отмечено какой-либо серьезной разницы в удовлетворенности пациентов терапией спустя 2 ч после приема препарата в разных группах (PP-анализ,  $p=0,1609$ ; ПСА,  $p=0,1802$ ).

Около 89% и 84% пациентов в группах с терапией спреем и таблетками для рассасывания описывали свои ощущения от лечения как «удовлетворены», «очень удовлетворены», «чрезвычайно удовлетворены» назначенным препаратом (согласно PP-анализу и ПСА). Также не было установлено какой-либо значимой разницы в оценке терапевтом клинической эффективности (ОТКЭ) спустя 2 ч после приема препарата (PP-анализ,  $p=0,2053$ ; ПСА,  $p=0,2390$ ). Эффективность была оценена как «хорошая», «очень хорошая», «отличная» у 86% и 79% пациентов в группах, использовавших спрей и таблетки для рассасывания соответственно (при PP-анализе и ПСА).

#### БЕЗОПАСНОСТЬ

Вероятность наступления НЯ практически не различалась для обеих групп (табл. 3). Процент пациентов, которые сообщили о наступлении хотя бы одного НЯ во время исследования, составил 44% для группы с флурбипрофеном 8,75 мг в форме спрея и 35,6% для группы с флурбипрофеном 8,75 мг в форме таблеток для рассасывания ( $p=0,0796$ ); большинство НЯ можно отнести к незначительным по интенсивности проявлениям. О серьезных НЯ не сообщалось (табл. 3). Наиболее распространенными НЯ являлись раздражение в глотке, слабость, сонливость и головная боль (табл. 4). Небольшое количество пациентов (4,1% и 1,8% в группе с терапией флурбипрофеном 8,75 мг в форме спрея и таблеток

**УНИКАЛЬНЫЙ  
ПРЕПАРАТ\***



**Содержит активное вещество –  
флурбипрофен**



- Оказывает местное обезболивающее и противовоспалительное действие
- Уменьшает отек, затруднение при глотании, боль и ощущение раздражения в горле
- Успокаивающее действие начинается со 2-й минуты и продолжается до 4-х часов

\*Стрепсилс® Интенсив – единственный препарат с флурбипрофеном в форме таблеток для рассасывания на российском рынке.

По данным ООО «Ай Эм Эс Хэлс», сентябрь 2017.

Представитель в России ООО «Рекитт Бенкизер Хэлскэр» Россия, 115114, Москва, Шлюзовая наб., 4. Тел: 8-800-200-82-20. РУ ЛСР-№ 000884/09 Фармакотерапевтическая группа: НПВП. Дата выхода рекламы: ноябрь 2017 г. Подробную информацию о способах применения и дозах, противопоказаниях и побочных эффектах смотрите в инструкции по применению препарата Стрепсилс® Интенсив, таблетки для рассасывания [медово-лимонные]. На правах рекламы.

**ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ**

Представляя данную информацию, «ООО «Рекитт Бенкизер Хэлскэр» не рассчитывает на первоочередную рекомендацию своей продукции и не требует передачи информации о продукции компании пациентам.

**Таблица 3.** Данные по нежелательным явлениям, зарегистрированным в ходе исследования (анализ безопасности)

Количество пациентов с НЯ	Флурбипрофен 8,75 мг спрей (n=218)	Флурбипрофен 8,75 мг таблетки для рассасывания (n=222)	Всего (n=440)
Отсутствие НЯ	156	130	286
≥ 1 НЯ, n (%)	96 (44,0)	79 (35,6)	175 (39,8)
Незначительные	94 (43,1)	78 (35,1)	172 (39,1)
Умеренные	2 (0,9)	1 (0,5)	3 (0,7)
Серьезные	0 (0)	0 (0)	0 (0)
НЯ, которые определено, вероятно, или предположительно связаны с исследуемым препаратом, n (%)	9 (4,1)	4 (1,8)	13 (3)

для рассасывания соответственно) сообщили о НЯ, которые можно было с разной долей вероятности (определено, весьма вероятно или возможно) отнести к НЯ, вызванным терапией.

В группе препарата в форме спрея было зарегистрировано 11 НЯ, имеющих отношение к вышеназванной терапии: раздражение глотки (n=5), диспепсия (n=3), дискомфорт, кашель и икота (по 1 случаю каждого). В группе с терапией флурбипрофеном 8,75 мг в форме таблеток для рассасывания было зарегистрировано 6 НЯ: глоссодиния (n=2), тахикардия, диспепсия, гипестезия и сонливость (по 1 случаю каждого). Все имеющие отношение к терапии случаи НЯ имели малую интенсивность проявлений. Все

**Таблица 4.** Наиболее частые нежелательные явления, связанные с приемом данных препаратов (анализ безопасности)

Нежелательные явления	Флурбипрофен 8,75 мг спрей (n=218)	Флурбипрофен 8,75 мг таблетки для рассасывания (n=222)	Всего (n=440)
Раздражение в горле	53 (24,3)	32 (14,4)	85 (19,3)
Астения	15 (6,9)	12 (5,4)	27 (6,1)
Сонливость	10 (4,6)	11 (5,0)	21 (4,8)
Головная боль	10 (4,6)	7 (3,2)	17 (3,9)
Гипергидроз	6 (2,8)	8 (3,6)	14 (3,2)
Миалгия	7 (3,2)	4 (1,8)	11 (2,5)
Головокружение	4 (1,8)	6 (2,7)	10 (2,3)
Повышенная температура	4 (1,8)	4 (1,8)	8 (1,8)
Дискомфорт в ухе	5 (2,3)	2 (0,9)	7 (1,6)
Снижение аппетита	3 (1,4)	4 (1,8)	7 (1,6)
Кашель вследствие раздражения верхних дыхательных путей	5 (2,3)	1 (0,5)	6 (1,4)
Кашель	3 (1,4)	3 (1,4)	6 (1,4)
Болезненность лимфатических узлов	2 (0,9)	3 (1,4)	5 (1,1)
Озноб	4 (1,8)	1 (0,5)	5 (1,1)
Диспепсия	3 (1,4)	1 (0,5)	4 (0,9)
Чихание	1 (0,5)	3 (1,4)	4 (0,9)

зарегистрированные в данном исследовании НЯ полностью согласуются с имеющимися данными о профиле безопасности и переносимости флурбипрофена.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Данное рандомизированное двойное слепое исследование с однократным введением препарата показало, что при лечении боли в горле, возникшей вследствие ИВДП, спрей с содержанием флурбипрофена 8,75 мг не уступает по эффективности таблеткам для рассасывания с содержанием флурбипрофена 8,75 мг, что было доказано как РР-анализом, так и ПСА для первичной конечной точки (РИБ ШИБГ 2 ч). Обе формы препарата также продемонстрировали сравнимые профили эффективности для ключевых вторичных конечных точек (РИБ ШИБГ 1 ч и СРИБ ШИБГ 0–2 ч), также обе формы препарата оказались эффективными в лечении пациентов со стрептококковой инфекцией (стрептококк А или С). Спустя 2 ч после введения препарата большинство пациентов были по меньшей мере «удовлетворены» терапией, и большинство терапевтов высоко оценило эффективность препарата, не отдавая предпочтения той или иной лекарственной форме. При оценке безопасности обеих форм препарата были продемонстрированы сравнимые и надежные профили безопасности.

Данное исследование показало, что как таблетки, так и спрей с флурбипрофеном 8,75 мг являются одинаково эффективными для снижения интенсивности боли в горле у пациентов с ИВДП. Наличие двух разных форм препарата дает пациентам возможность выбора в зависимости от их предпочтений. Пациентов, например, может привлечь смягчающее действие таблеток для рассасывания или удобство применения спрея. К преимуществам спрея можно отнести быструю доставку всей дозы препарата непосредственно к источнику боли на задней стенке глотки, тогда как для растворения таблетки во рту и получения полной дозы препарата необходимо от 3 до 5 мин [25]. Выбор пациентом формы препарата может также зависеть от времени суток.

Результаты проведенного во время исследования посева на бета-гемолитический стрептококк (А или С) показали, что лишь у небольшой части пациентов заболевание было вызвано этой инфекцией. Данный факт свидетельствует о том, что назначение антибиотиков было бы для большинства пациентов неправильным. И многие из тех, кто обращается к доктору с просьбой выписать им антибиотики, на самом деле хотят быстрее избавиться от боли [12]. Но, как показали результаты систематического обзора, применение антибиотиков оказывало весьма слабое влияние на облегчение боли в горле [14]. В отличие от антибиотиков очень эффективными для симптоматического лечения оказались анальгетики и НПВС — на 93% более эффективны, чем плацебо [14]. Учитывая проблему возрастающей антибиотикорезистентности микроорганизмов, возможно, лучшей альтернативой антибиотикам для облегчения боли в горле станет симптоматическое лечение неантибиотическими препаратами [26]. Примечательно, что в нашем исследовании обе формы препарата флурбипрофена 8,75 мг значительно снижали интенсивность боли в горле независимо от наличия у пациентов бета-гемолитического стрептококка (А или С). Таким образом, обе формы препарата можно рекомендовать в качестве средства первой линии для пациентов с острой болью в горле, вызванной воспалением, при отсутствии каких-либо признаков, указывающих на более серьезное заболевание [9]. Даже в тех случаях, когда применение антибиотиков оправ-



данно, флурбипрофен в форме спрея или таблеток для рассасывания можно рекомендовать в качестве средства, дополняющего антибиотикотерапию и эффективно избавляющего от боли и других симптомов воспаления [24].

Полученные нами данные подтверждают результаты других исследований, в которых установлено, что флурбипрофен 8,75 мг эффективно избавляет от боли в горле, вызванной ИВДП, в форме как таблеток для рассасывания [20–24], так и спрея [17]. В предыдущих исследованиях действие флурбипрофена в форме таблеток для рассасывания или спрея сравнивалось с действием плацебо. Насколько нам известно, данное исследование является первым и единственным, в котором проводится сравнение двух лекарственных форм флурбипрофена у одной популяции пациентов. Хотя для определения неуступающей эффективности в данном исследовании эффективность препарата определялась спустя максимум 2 ч после применения, предыдущие исследования показали, что обе формы препарата способны избавить от боли на срок до 6 ч после использования [3, 17]. Это дает пациенту возможность быстро возобновить обычную активную деятельность и избавляет от необходимости частого повторного применения препарата [17].

Набор пациентов для данного исследования осуществлялся в поликлиниках, аптеках, по объявлениям, поэтому выборка пациентов являлась достаточно репрезентативной для реальной врачебной практики [17], и пациенты демонстрировали все разнообразие симптомов. Поскольку две формы препарата различаются между собой, данный фактор можно считать двойным маскированием: пациент рандомизированно

получал либо дозу флурбипрофена 8,75 мг в форме спрея и 1 таблетку-плацебо, либо 1 таблетку для рассасывания флурбипрофена 8,75 мг и 1 дозу спрея-плацебо. Результаты показали, что последовательность применения препаратов не имела значения и, соответственно, не влияла на результаты исследования в целом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

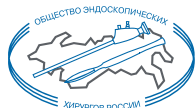
Флурбипрофен 8,75 мг в форме спрея или таблеток для рассасывания эффективно избавляет от боли в горле при воспалении, вызванном ИВДП. Было доказано, что спрей не уступает в эффективности таблеткам для рассасывания, и обе формы препарата показали сопоставимые профили эффективности и безопасности. Наличие двух лекарственных форм дает пациентам возможность выбора эффективного симптоматического лечения в зависимости от личных предпочтений.

*Реферат подготовлен по материалам статьи: Radkova E., Burova N., Bychkova V., DeVito R. Efficacy of flurbiprofen 8.75 mg delivered as spray or lozenge in patients with sore throat due to upper respiratory tract infection: a randomized, non-inferiority trial in the Russian Federation // J Pain Res. 2017. Vol. 10. P. 1591–1600.*

## Литература

1. Worrall G.J. Acute sore throat // Can. Fam. Physician 2007. Vol. 53 (11). P. 1961–1962.
2. ESCMID Sore Throat Guideline Group, Pelucchi C., Grigoryan L., et al. Guideline for the management of acute sore throat // Clin Microbiol Infect. 2012. Vol. 18. (suppl 1) P. 1–28.

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



# ОБЩЕРОССИЙСКИЙ ХИРУРГИЧЕСКИЙ ФОРУМ 18

С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

СОВМЕСТНО С

**XXI СЪЕЗДОМ ОБЩЕСТВА  
ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ХИРУРГОВ  
РОССИИ (РОЭХ)**

**ПЕРВЫМ СЪЕЗДОМ РОССИЙСКОЙ  
АССОЦИАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО  
ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ (РАСХИ)**

**CONGRESS.SURGEONS.RU/FORUM-2018**

По вопросам участия Вы можете обращаться:

Ольга Ткаченко

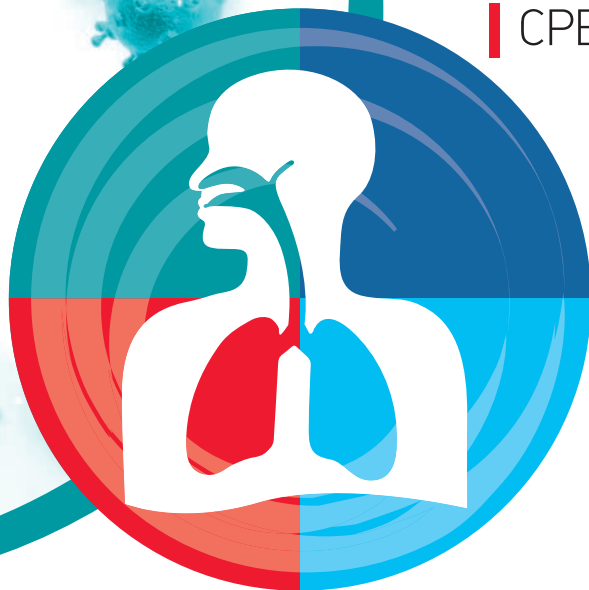
Тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 194

E-mail: [surgery\\_forum2018@ctogroup.ru](mailto:surgery_forum2018@ctogroup.ru)

**03-06  
АПРЕЛЯ  
2018**

**МОСКВА,  
ГОСТИНИЦА  
«КОСМОС»**

КОМПЛЕКС  
РЕСПИРАТОРНЫХ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ  
СРЕДСТВ\*



# Эргоферон

Результат с 1-го дня терапии за счет противовирусного, противовоспалительного и антигистаминного действия<sup>[2]</sup>



Способствует купированию симптомов ОРВИ уже ко 2-3-му дню терапии вне зависимости от сроков начала лечения<sup>[3]</sup>



Позволяет исключить прием средств симптоматической терапии в половине случаев ОРВИ<sup>[3]</sup>



Обширная доказательная база: 3 РКИ, международное наблюдательное исследование, более 8000 пациентов<sup>[3,4]</sup>



Регистрационное удостоверение ЛСП-007362/10 от 29.07.10

**ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг» 127473, Москва, 3-й Самотечный переулок, д. 9 [www.materiamedica.ru](http://www.materiamedica.ru) телефон: +7 495 276-15-71

Неинтервенционная наблюдательная программа



# ЭРМИТАЖ

Программа изучения эффективности и безопасности применения препарата Эргоферон у пациентов с гриппом и ОРВИ. Оценка проводимой Терапии в Амбулаторной практике, независимо от места проживания пациентов<sup>3</sup>.

● Международная ● Наблюдательная ● Ретроспективная

**519**  
Врачей  
общей практики  
8 стран



**2 069**  
Пациентов (от 18 до 90 лет)  
● 185  
● Из них с аллергическими заболеваниями



**6 005**  
Детей (от 6 мес до 18 лет)  
● 481  
● Из них с аллергическими заболеваниями

Пациенты с клиническими проявлениями ОРВИ и гриппа, независимо от сроков начала заболевания

## РЕЗУЛЬТАТЫ

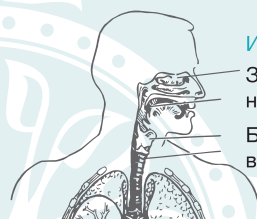
Результаты представлены для общей популяции, включающей данные всех пациентов от 6 мес до 90 лет

Нормализация температуры тела уже **после 1-го дня** лечения у **1/3** пациентов

Доли пациентов с нормальной t тела ( $\leq 37,0^{\circ}\text{C}$ ) на фоне лечения



Устранение симптомов ОРВИ:



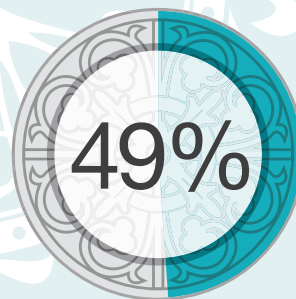
Интоксикация  
Заложенность носа  
Боли и першение в горле

**2** дня терапии  
**3** дня терапии



всего **3,3%** получали антибактериальную терапию\*

\*на второй и последующий дни лечения Эргофероном.



– Эргоферон использовался в монотерапии ОРВИ и гриппа



**98,9%**

Врачей оценили терапию Эргофероном как **ЭФФЕКТИВНУЮ**



\* Возможно использование препарата Эргоферон при респираторной патологии<sup>1)</sup> 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эргоферон 2. Рафальский В.В. и соавт. Справочник поликлинического врача. 2016; 6:24-36 3. Гепле Н.А. и соавт. Терапия. 2017; 8 (18): 63-78 4. <http://grls.rosminzdrav.ru> РКИ – рандомизированное клиническое исследование с двойным слепым плацебо контролем

# Урсодезоксихолевая кислота в гастроэнтерологической практике

Профессор О.Н. Минушкин<sup>1</sup>, к.м.н. А.А. Фролова<sup>1</sup>, к.м.н. Т.С. Шиндина<sup>2</sup>, О.Е. Кропова<sup>2</sup>,  
Е.В. Михайлова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ ДПО «Центральная ГМА» УДП РФ, Москва

<sup>2</sup> ФГБУ «Поликлиника № 5» УДП РФ, Москва

<sup>3</sup> Российско-Израильский медицинский центр «Рамбам», Москва

## РЕЗЮМЕ

В статье представлено описание широкого спектра эффектов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Особое внимание уделено рассмотрению холеретического, цитопротективного, иммуномодулирующего, антифибротического, гипохолестеринемического действия. В связи с множественными эффектами УДХК накоплен обширный опыт ее применения у гастроэнтерологических больных, также продолжаются исследования по ее применению в эндокринологии, кардиологии, неврологии, онкологии. УДХК показала свою эффективность в лечении таких заболеваний, как первичный билиарный цирроз, алкогольная болезнь печени, вирусные гепатиты В и С, неалкогольная жировая болезнь печени, лекарственное поражение печени, желчнокаменная болезнь. Приводятся данные клинических исследований, проведенных с использованием российского препарата на основе УДХК — Урдокса. Рассматриваются схемы применения данного препарата при различных патологиях. Отмечается, что препарат Урдокса эффективен в лечении заболеваний органов гепатобилиарной зоны.

**Ключевые слова:** желчные кислоты, гастроэнтерология, урсодезоксихолевая кислота, Урдокса.

**Для цитирования:** Минушкин О.Н., Фролова А.А., Шиндина Т.С. и др. Урсодезоксихолевая кислота в гастроэнтерологической практике // PMЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 1(1). С. 18–22.

## ABSTRACT

Ursodeoxycholic acid in the gastroenterological practice

Minushkin O.N.<sup>1</sup>, Frolova A.A.<sup>1</sup>, Shindina T.S.<sup>2</sup>, Kropova O.E.<sup>2</sup>, Mikhailova E.V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup> City clinic № 5 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow

<sup>3</sup> «Rambam» Russian-Israeli Medical Center, Moscow

The article describes a wide spectrum of effects of ursodeoxycholic acid (UDCA). Particular attention is paid to the study of its choleric, cytoprotective, immunomodulating, antifibrotic, anticholesteremic action. A wide experience of its use in gastroenterological patients has been accumulated due to the multiple effects of UDCA, there are also continuing studies of its use in endocrinology, cardiology, neurology, and oncology. UDCA has shown its effectiveness in the treatment of such diseases as primary biliary cirrhosis, alcoholic liver disease, viral hepatitis B and C, non-alcoholic fatty liver disease, drug-induced liver injury, cholelithiasis. The article presents the data of clinical studies carried out with the use of the Russian UDCA containing drug — Urdoxa. Schemes of application of this drug for various pathologies are considered. In conclusion, it is noted that the drug Urdoxa is effective in the treatment of diseases of the hepatobiliary zone.

**Key words:** bile acids, gastroenterology, ursodeoxycholic acid, Urdoxa.

**For citation:** Minushkin O.N., Frolova A.A., Shindina T.S. et al. Ursodeoxycholic acid in the gastroenterological practice // RMJ. Medical Review. 2018. № 1(1). P. 18–22.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) давно применяется не только с целью растворения холестериновых камней. Широкий спектр эффектов позволил ей найти применение в терапии большого количества гастроэнтерологических заболеваний, и показания к ее использованию продолжают расширяться.

## Роль желчных кислот в метаболических процессах организма человека

В результате метаболизма холестерина в гепатоците образуются первичные желчные кислоты (ЖК): холевая и хенодесоксихолевая. Они подвергаются конъюгации,

секретируются в желчь, а далее в тонкий кишечник. Большая часть ЖК подвергается обратному активному и пассивному всасыванию в тонком кишечнике. Около 10–20% первичных ЖК минуют илеоцекальный клапан и метаболизируются с участием бактерий толстого кишечника во вторичные ЖК (десоксихолевую, литохолевую, 7-кетолитохолевую). Третичные ЖК (урсодезоксихолевая и сульфолитохолевая) образуются в результате метаболизма вторичных ЖК в печени или кишечнике [1, 2]. Таким образом, УДХК — это третичная ЖК, которая является составным компонентом желчи человека, и ее содержание составляет 5% общего пула ЖК [1].

ЖК подразделяются на *гидрофобные* (холевая, дезокси-холевая, литохолевая) и *гидрофильные* (урсодезоксихолевая и хенодезоксихолевая).

К эффектам гидрофобных ЖК относятся [2]:

- участие в пищеварении;
- стимуляция выхода в желчь холестерина и фосфолипидов;
- снижение выработки  $\alpha$ -интерферона гепатоцитами;
- детергентные свойства.

К эффектам гидрофильных ЖК относятся [2]:

- пищеварительные эффекты;
- снижение кишечной абсорбции холестерина;
- ухудшение детергентных свойств гидрофобных ЖК;
- стимуляция выработки  $\alpha$ -интерферона гепатоцитами.

Накопление гидрофобных ЖК вследствие их детергентных свойств в печени или воздействие их на слизистую оболочку пищеварительного тракта приводит к различным повреждающим эффектам мембран, провоспалительному эффекту, оксидативному стрессу и, в итоге, к некрозу или апоптозу [2–7].

Показано, что длительный пероральный прием УДХК в дозе 10–15 мг/кг/сут приводит к повышению ее содержания в пуле ЖК до 40–90% и снижению концентрации эндогенных ЖК [2, 8, 9], увеличивается содержание УДХК в печеночной ткани (до 30%); при этом снижается концентрация эндогенных ЖК в плазме крови, преимущественно за счет холевой кислоты, и повышается общая концентрация ЖК за счет УДХК (до 60%) [7, 10–12]. Таким образом, УДХК является конкурентным ингибитором основных ЖК на всех уровнях их физиологического действия: молекулярном, клеточном, тканевом и системном [13].

## Лечебные эффекты УДХК

♦ Холеретический, антихолестатический эффект: усиливает синтез и активирует выведение из гепатоцита ЖК — стимулирует экзоцитоз в гепатоцитах, усиливает бикарбонатный холерез, приводящий к выведению гидрофобных ЖК в кишечник [7], а также увеличивает сократительную активность желчного пузыря [1, 14, 15].

♦ Гепато-, цитопротективный эффект: вытесняет гидрофобные токсичные ЖК из пула ЖК, оказывает гепато- и цитопротективное действие на слизистую оболочку органов гастроудоденальной зоны [16, 17]. В экспериментальной модели показано, что УДХК снижает накопление токсичных ЖК в печени, увеличивает секрецию ЖК в желчь [18]. УДХК встраивается в мембрану гепатоцита, делая ее более устойчивой к воздействию токсичных факторов (мембраностабилизирующий эффект) [19]. В экспериментальных работах был доказан гепато- и цитопротективный эффект УДХК, особенно в отношении повреждений печени, вызванных ЖК и алкоголем [1, 7, 14].

♦ Иммуномодулирующий, противовоспалительный, иммуносупрессивный эффект: уменьшает экспрессию молекул HLA (главный комплекс гистосовместимости) на холангиоцитах и гепатоцитах, что предотвращает активацию цитотоксических Т-лимфоцитов; уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, -2, -4, -6, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ ); снижает синтез IgM, G, A, уменьшает продукцию аутоантител [1, 7, 14, 20–23].

♦ Антифибротический эффект: ингибирует пролиферативную активность фибробластов [1, 14, 24]; обладает непрямым антифибротическим эффектом, который скла-

дывается из ее противовоспалительного, антиапоптотического, антиоксидантного, гепато- и цитопротективного эффектов [25, 26].

♦ Гипохолестеринемический: уменьшает всасывание холестерина в кишечнике, уменьшает экскрецию холестерина в желчь [27, 28]. Существуют данные, что УДХК и ее конъюгаты оказывают ингибирующее действие на гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазу и активируют 7- $\alpha$ -холестеролгидроксилазу и лецитинхолестеринацилтрансферазу, снижая синтез и ускоряя метаболизм холестерина [1, 14, 29–31].

♦ Литолитический эффект: уменьшает содержание холестерина в желчи [27–31], снижая ее литогенность, стимулирует выход холестерина из камней в желчь [1, 14].

♦ Антиоксидантный эффект: препятствует образованию свободных радикалов, подавляет процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), снижает содержание продуктов ПОЛ, снижает активность супероксиддисмутазы [1, 14, 32], восстанавливает уровень сывороточного глутатиона [33].

♦ Антиапоптотический эффект: оказывает прямое антиапоптотическое действие, блокируя активацию каскада апоптоза гепатоцитов и холангиоцитов за счет увеличения концентрации ионизированного кальция в клетках и фосфорилирования протеинкиназы С [34]; подавляет экспрессию гена p53, ингибирует циклин D1 и каспазозависимый механизм [20, 35, 36]; блокирует митохондриальный путь апоптоза [37]. В экспериментальной модели показано, что совместное добавление в культуру клеток УДХК и различных проапоптотических факторов (этанол, гидрофобных ЖК, Fas-лиганда, трансформирующего фактора роста  $\beta$ ) снижало апоптоз на 50–100% [38]. УДХК обладает непрямым антиапоптотическим действием, т. к. подавляет апоптоз, вызванный токсичными ЖК [20].

♦ Антипролиферативный эффект: обладает широким антипролиферативным действием, в т. ч. в ряде случаев индуцирует апоптоз [39]; ингибирует деградацию ядерного фактора каппа В (NF- $\kappa$ B) и его ингибитора [20] путем взаимодействия с рецепторами глюкокортикоидов и регуляции транскрипции ДНК [20, 40].

## Побочные эффекты УДХК

После приема внутрь большая часть УДХК всасывается в тонком кишечнике. По системе портальной вены поступает в печень, где подвергается конъюгации с глицином и таурином, затем она секретируется в желчь и поступает в двенадцатиперстную кишку. В кишечнике метаболизируется с образованием 7-кетолитохолевой или литохолевой кислот. Литохолевая кислота является гидрофобной токсичной ЖК, она способствует холестазу, способна вызывать разрывы ДНК, является комутагеном. При этом основной ЖК, выявляемой в экскрементах пациентов, получающих УДХК, является литохолевая кислота [20, 41–44].

УДХК угнетает апоптоз, который необходим для удаления поврежденных клеток, в т. ч. клеток с поврежденной ДНК, поэтому угнетение апоптоза приводит к повышению риска онкологических заболеваний [20, 45, 46]. С другой стороны, воздействие УДХК на NF- $\kappa$ B оказывает антипролиферативное действие и может тормозить онкогенез [20, 47, 48].

Эксперименты на клеточных культурах показали дозозависимое действие УДХК на пролиферацию клеток и апоптоз [49]. А клинические исследования продемонстрирова-

ли, что у больных первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) при приеме УДХК в высоких дозах (28–30 мг/кг) увеличивался риск колоректальной неоплазии, с другой стороны, при приеме в низких дозах (8–15 мг/кг) такой риск снижался [50].

УДХК обладает глюкокортикоподобным эффектом. Поскольку УДХК имеет химическое и структурное сходство со стероидными гормонами, она может дозозависимо активировать их ядерные рецепторы, в т. ч. оказывая сходное иммуномодулирующее действие (влияет на синтез простагландинов, активность фосфолипазы А2 и пр.) [20, 51, 52]. Существуют данные о развитии синдрома отмены при прекращении приема УДХК, сходного с синдромом отмены, вызванного прекращением приема стероидных гормонов (повышается уровень сывороточного билирубина и активность трансаминаз) [20].

УДХК оказывает влияние на метаболизм ксенобиотиков. В экспериментальных работах показано, что УДХК способна активировать цитохром P450, другие цитохромы (CYP3A1/2, CYP2E1, CYP2B1/2, CYP1A2, CYP1A1, CYP4A) и ингибировать их инактивацию [20, 53].

### УДХК в лечении гастроэнтерологических заболеваний

В связи с множественными эффектами УДХК был накоплен обширный опыт ее применения у гастроэнтерологических больных, а также продолжаются исследования по ее применению в эндокринологии, кардиологии, неврологии, онкологии. Эффекты УДХК в лечении гастроэнтерологических заболеваний представлены в таблице 1.

**Таблица 1.** Эффекты УДХК в лечении гастроэнтерологических заболеваний

Нозологии	Эффекты УДХК									
	Антихолестатический	Цитопротективный	Литолитический	Антифибротический	Гепатопротективный	Антиоксидантный	Иммуномодулирующий	Регуляция апоптоза	Гипохолестеринемический	Противовоспалительный
ЖКБ <sup>1</sup> , ДЖВП <sup>2</sup>	+		+			+	+		+	+
НАЖБП <sup>3</sup>	+			+	+	+	+	+	+	+
Первичный билиарный цирроз	+	+		+	+		+	+		+
Билиарный рефлюкс-гастрит, рефлюкс-эзофагит		+				+	+	+		+
Алкогольная болезнь печени	+			+	+	+	+			+
Первичный склерозирующий холангит	+	+		+			+	+	+	+
Вирусные гепатиты В и С	+			+	+		+	+		+
Лекарственная болезнь печени, профилактика лекарственных поражений	+	+			+	+	+	+		+

<sup>1</sup> ЖКБ – желчнокаменная болезнь

<sup>2</sup> ДЖВП – дискинезия желчевыводящих путей

<sup>3</sup> НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

В основе **первичного билиарного цирроза (ПБЦ)** лежит иммунное воспаление желчных протоков, приводящее к холестазу, апоптозу эпителия желчных протоков (дуктопении) и прогрессирующему фиброзу печени. УДХК воздействует на основные звенья патогенеза ПБЦ: обладает холеретическим действием, препятствуя холестазу, проявляет цитопротективное и антиапоптотическое действие в отношении гепатоцитов и холангиоцитов [54, 55]. Также она обладает противовоспалительной и непрямой антифибротической активностью [25, 26].

**Первичный склерозирующий холангит (ПСХ)** — это хроническое прогрессирующее холестатическое заболевание печени, характеризующееся воспалением и фиброзом внутри- и внепеченочных желчных протоков, приводящее к облитерации последних и формированию стриктур с исходом в цирроз печени [56]. Использование УДХК в лечении ПСХ до сих пор остается предметом обсуждения [50], тем не менее она сохраняет свое место в лечении ПСХ по данным ведущих зарубежных и отечественных рекомендаций [56, 57]. Главными механизмами действия УДХК являются холеретический и цитопротективный эффекты, снижение гидрофобности и токсичности желчи, иммуномодулирующий эффект, способность влиять на апоптоз и пролиферацию клеток [50, 58].

**Алкогольная болезнь печени (АБП)** развивается в результате хронического воздействия алкоголя на клетки печени. Токсические эффекты алкоголя приводят к жировой дистрофии гепатоцитов, повреждению мембран, активации процессов ПОЛ, развитию аутоиммунных реакций на поврежденные печеночные антигены, стимуляции коллагеногенеза. В зависимости от морфологических изменений АБП включает следующие стадии: алкогольный стеатоз печени, алкогольный стеатогепатит, алкогольный цирроз печени [59]. Множественные эффекты УДХК (холеретический, гепатопротективный, мембраностабилизирующий) используются в лечении АБП на различных стадиях болезни, однако ведущая роль, по данным литературы, принадлежит антиоксидантным, противовоспалительным и антифибротическим эффектам УДХК [32, 60–64]. В экспериментальной модели показано, что назначение УДХК уменьшало повреждение мембран митохондрий и уменьшало этанол-индуцированный стеатоз в культурах клеток [63], а заблаговременное назначение конъюгата УДХК — тауро-УДХК препятствовало этанол-индуцированному окислению липидов и белков, особенно в митохондриях [64].

**Вирусные гепатиты В и С** — это воспалительные заболевания печени, вызванные присутствием соответствующих вирусов. В основе развития этих заболеваний лежат некроз гепатоцитов, воспаление печеночной паренхимы с дальнейшим развитием фиброза и возможным исходом в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному [65]. В лечении вирусных гепатитов УДХК играет роль гепатопротектора, оказывая мембраностабилизирующее действие и защищая клеточную мембрану гепатоцитов от детергентного действия токсичных ЖК, накапливающихся в печени в результате цитолиза. Она также препятствует апоптозу гепатоцитов, оказывает иммуномодулирующее и антиоксидантное действие [66].

**Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)** — это состояние, характеризующееся чрезмерным отложением жира в печени (более 5%), ассоциированным с инсулинорезистентностью [67]. Спектр поражений печени при НАЖБП включает в себя: стеатоз печени, стеатогепатит, цирроз печени с возможным исходом в рак [68].

Тесная связь НАЖБП с ожирением позволяет рассматривать ее как поражение печени при метаболическом синдроме. Однако печень не только является органом-мишенью, но и сама усиливает метаболические нарушения при инсулинорезистентности [69].

Ведущим механизмом повреждения печени при НАЖБП считается нарушение утилизации жирных кислот в результате гиперинсулинемии, приводящее к активации процессов ПОЛ, оксидативному стрессу, высвобождению провоспалительных медиаторов с дальнейшей гибелью гепатоцитов по механизму апоптоза или некроза, развитием воспалительной инфильтрации и фиброзом печени [67, 68, 70].

Помимо уже описанных антиоксидантного, противовоспалительного, антиапоптотического, и антифибротического эффектов УДХК, в лечении НАЖБП ведущую роль играет ее гипохолестеринемический эффект. Показано, что назначение УДХК пациентам с НАЖБП приводит к снижению уровня общего сывороточного холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-ХС), свободных жирных кислот в крови и повышению уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП-ХС), уменьшению толщины интимы каротидной артерии. Также показано влияние УДХК на обмен холестерина и ЖК в печени и висцеральной жировой ткани [71, 72].

В комплексной терапии больных **циррозом печени различной этиологии** УДХК может использоваться в связи с выявленными антифибротическими свойствами [24–26].

В связи с выраженными гипохолестеринемическими и литолитическими свойствами УДХК (способностью значительно снижать содержание холестерина в желчи и увеличивать ее реологические свойства) [14, 27–31] она нашла широкое применение у пациентов с **желчнокаменной болезнью** (ЖКБ) для растворения холестериновых камней.

Назначение УДХК целесообразно при **дискинезии желчевыводящих путей** (ДЖВП). Прогрессированию процессов холелитиаза способствует также билиарная дисфункция в виде гипотонии желчного пузыря и гипертонуса сфинктера Одди [73]. В экспериментальных работах показана не только способность УДХК снижать насыщение желчи холестерином, но и способность увеличивать сократимость желчного пузыря, а также подавлять процессы ПОЛ и воспаления (снижать уровень простагландина E2 и каталазную активность) в мышечных клетках желчного пузыря, предотвращая холецистит у больных с ЖКБ [15].

УДХК также показала свою эффективность при холестатических формах **лекарственного поражения печени** [74]. Также в связи с активирующим влиянием УДХК на целый ряд цитохромов и белков она способна различным образом влиять на метаболизм ксенобиотиков [20, 53]. В экспериментальных работах показано специфическое действие УДХК на поражение печени, вызванное различными токсическими веществами. Так, она не проявляла гепатопротективных свойств при поражении печени, вызванном  $CCl_4$  и ацетаминофеном с этиловым спиртом в различных сочетаниях, однако обладает выраженными гепатопротективными свойствами в отношении поражений печени, вызванных амoxicилином и клавулановой кислотой, изониазидом в сочетании с рифампицином и цефтриаксоном, проявляя антиоксидантные и антиапоптотические эффекты [75–77]. Известно, что аторвастатин, который используется при дислипидемии, в т. ч. в сочетании с НАЖБП, метаболизируется с участием цитохрома CYP3A4, индуктором которого может служить УДХК [78].

Лечебные эффекты УДХК при **билиарном рефлюкс-эзофагите** и **рефлюкс-гастрите** основаны на заместительном эффекте УДХК в пуле ЖК, а следовательно, на снижении токсичности желчи. Таким образом, УДХК проявляет цитопротективные свойства в отношении эпителия ЖКТ [16, 17], противовоспалительные свойства (уменьшает мононуклеарный воспалительный инфильтрат в антральном отделе желудка) [79], антиоксидантный и антиапоптотический эффекты [80], возможно, воздействует на эпидермальный фактор роста слизистой оболочки желудка, а значит, и на скорость заживления слизистой оболочки [81]. Вышеописанные эффекты нашли отражение в использовании УДХК при лечении билиарного рефлюкс-гастрита, в т. ч. у пациентов после холецистэктомии [81, 82], эрозивного рефлюкс-эзофагита у больных после гастрэктомии или резекции желудка [83, 84].

В настоящее время на рынке существует множество зарубежных препаратов УДХК. В 2010 г. «АО «ФП Оболенское» был представлен отечественный препарат на основе УДХК — Урдокса. Урдокса производится из европейской субстанции (Industria Chimica Emiliana) по стандартам GMP. Урдокса предназначена для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей, является «золотой серединой» среди препаратов УДХК, поскольку сочетает в себе высокое качество итальянской субстанции и наиболее доступную стоимость курса лечения. Высокое качество субстанции УДХК в Урдоксе обеспечивает терапевтическую эффективность при низком риске побочных эффектов, а доступная стоимость курса — высокую приверженность пациентов лечению. Каждая капсула содержит 250 мг УДХК. Восьмилетний опыт применения Урдоксы позволил оценить его эффективность в лечении гепатобилиарной патологии.

Препарат Урдокса показал свою эффективность в лечении 32 больных **хроническим вирусным гепатитом В и С** с синдромами цитолиза и холестаза. Препарат применялся в течение 12 нед. в дозировке 2–4 капсулы в день в виде монотерапии или в комплексной терапии у больных, у которых на фоне противовирусного лечения сохранялись синдромы цитолиза и холестаза. На фоне лечения произошло достоверное снижение уровня трансаминаз, билирубина и  $\gamma$ -глутамилтрансферазы при хорошей переносимости и отсутствии побочных эффектов [85].

Препарат Урдокса был эффективен в лечении **НАЖБП**, ассоциированной с метаболическим синдромом у 21 пациента, в дозе 15 мг/кг/сут в течение 2 мес. Контрольную группу составили 15 пациентов, получавших гепатопротектор на основе экстракта листьев артишока в дозировке 0,380 г/сут в течение 2 мес. У пациентов основной группы по сравнению с контрольной было отмечено достоверное снижение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), количества жировой ткани в печени с тенденцией к нормализации липидограммы и снижению индекса массы тела. Наблюдалась гармонизация кишечного микробиоценоза: увеличение количества *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* и *Enterococcus spp.*, повышение уровня метаболитов *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* на фоне снижения уровня микробных эндотоксинов и общей микробной нагрузки [86].

Была также доказана роль препарата Урдокса в эндотелиальной коррекции у больных НАЖБП. В исследовании принимали участие 53 человека. 1-ю группу составили 15 пациентов с жировым гепатозом, которые получали

монотерапию метформин в суточной дозировке 1000 мг в течение 6 мес. 2-я группа была представлена 16 больными неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), получавшими метформин в суточной дозировке 1000 мг в течение 6 мес. вместе с эссенциальными фосфолипидами (ЭФЛ) в стандартной дозировке. 3-я группа состояла из 16 пациентов с НАСГ, которым были назначены метформин 1000 мг и Урдокса в дозировке 15 мг/кг в течение 6 мес.

В результате лечения в 3-й группе были выявлены достоверное увеличение диаметра плечевой артерии ( $p < 0,005$ ), что является следствием вазодилатирующего действия УДХК, а также улучшение релаксирующей функции сосудов за счет показателей эндотелий-зависимой вазодилатации. Отмечалась достоверная регрессия показателей фиброза и активности (по результатам «Фибро/АктиТеста»), причем у лиц со стадией фиброза F1 и минимальной активностью некровоспалительного процесса в ткани печени наблюдалась нормализация показателей. У пациентов 3-й группы с портальным фиброзом, наличием септ и умеренной степени активности процесса в результате терапии с включением Урдоксы отмечались достоверное улучшение функции эндотелия, а также уменьшение признаков воспаления и фиброза по данным «Фибро/АктиТеста». У больных 3-й группы с фиброзом F3 и высокой степенью активности процесса применение Урдоксы в комплексной терапии привело к достоверному улучшению показателей «Фибро/АктиТеста». У больных, получавших метформин и ЭФЛ, существенного улучшения показателей не выявлено [87].

Применение препарата Урдокса в дозе 500 мг/сут в течение 4 нед. у 50 больных циррозом печени различной этиологии (вирусной, алкогольной, неуточненной) в стадии суб- и декомпенсации совместно с дезинтоксикационной терапией привело к уменьшению клинических симптомов заболевания и достоверному улучшению биохимических показателей цитолиза и холестаза [88].

Препарат Урдокса в дозировке 10 мг/кг в течение 3 мес. исследовался у 58 пациенток с ЖКБ (билиарным сладжем (БС)). Из них у 11 наблюдался микролитиаз желчного пузыря, у 38 — сгустки замазкообразной желчи, у 9 имелось сочетание микролитиаза со сгустками замазкообразной желчи. Спустя 3 мес. урсотерапии по данным УЗИ отмечено исчезновение БС у 50 пациенток (86,2%). У оставшихся 8 пациенток исчезновение БС наблюдалось через 2 мес. дополнительной терапии препаратом Урдокса в дозе 15 мг/кг [89]. Клинически доказано, что Урдокса не только устраняет БС, но и значительно уменьшает моторные нарушения желчевыводящих путей, проявляющиеся тяжестью или болями в эпигастрии или правом подреберье, горечью во рту, тошнотой, отрыжкой, изжогой, метеоризмом [73, 90].

Клинически показано, что совместное назначение аторвастатина и Урдоксы не только приводит к более выраженному гиполипидемическому действию, но и препятствует лекарственному (статиновому) поражению печени. В исследовании принимали участие 196 пациентов с НАЖБП и дислипидемией (повышение уровня общего холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ), не корригируемое диетой на протяжении 3 мес.). В 1-ю группу входили пациенты с дислипидемией и НАЖБП в стадии жирового гепатоза, во 2-ю группу — пациенты с дислипидемией и НАЖБП в стадии НАСГ. Все пациенты принимали аторвастатин и ЭФЛ. Дополнительное назначение Урдоксы в 1-й группе в дозе 15 мг/кг/сут (в отличие от пациентов, не получавших

Урдоксу) препятствовало нарастанию уровня трансаминаз и способствовало более быстрому и выраженному снижению уровня общего холестерина. Дополнительное назначение Урдоксы во 2-й группе в дозе 17 мг/кг/сут привело к достоверному существенному снижению показателей цитолиза и холестаза, а также уровня ТГ и ХС [91].

Таким образом, препарат Урдокса был эффективен в лечении заболеваний органов гепатобилиарной зоны. Он показал гепатопротективный (цитопротективный) и антихолестатический эффекты (устранял синдромы цитолиза и холестаза), литолитический эффект, а также улучшал моторику желчевыводящих путей (устранял БС и клинические проявления ДЖВП), продемонстрировал гипохолестеринемический эффект (нормализовал показатели липидограммы) и проявил себя как эндотелиальный корректор. Препарат Урдокса проявил антифибротические свойства (улучшал показатели «Фибро/АктиТеста») и был эффективен в профилактике статинных гепатитов.

### Литература

1. Мишушкин О. Н. Урсодезоксихолевая кислота (Урсосан) в практике терапевта и гастроэнтеролога. Методическое пособие. М.: Медицина, 2009. 20 с. [Minushkin O. N. Ursodezoksikholevaya kislota (Ursosan) v praktike terapevta i gastroenterologa. Metodicheskoye posobiye. M.: Meditsina, 2009. 20 s. (in Russian)].
2. Ильченко А. А. Желчные кислоты в норме и при патологии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. № 4. С. 2–13 [Il'chenko A. A. Zhelchnyye kisloty v norme i pri patologii // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2010. № 4. S. 2–13 (in Russian)].
3. Sokol R. J., Devereaux M., Khandwala R. et al. Evidence for involvement of oxygen free radicals in bile acid toxicity to isolated rat hepatocytes // Hepatology. 1993. Vol. 17. P. 869–881.
4. Faubion W. A., Guicciardi M. E., Miyoshi H. et al. Toxic bile salts induce rodent hepatocyte apoptosis via direct activation of Fas // J Clin Invest. 1999. Vol. 103. P. 137–145.
5. Cai S. Y., Boyer J. L. The Role of Inflammation in the Mechanisms of Bile Acid-Induced Liver Damage // Digestive Diseases. 2017. Vol. 35 (3). P. 232–234.
6. Oizumi K., Sekine S., Fukagai M. et al. Identification of Bile Acids Responsible for Inhibiting the Bile Salt Export Pump, Leading to Bile Acid Accumulation and Cell Toxicity in Rat Hepatocytes // J Pharm Sci. 2017. Vol. 106 (9). P. 2412–2419.
7. Trauner M., Graziadei I. W. Review article: mechanisms of action and therapeutic applications of ursodeoxycholic acid in chronic liver diseases // Aliment Pharmacol Ther. 1999. Vol. 13 (8). P. 979–995.
8. Махов В. М., Угрюмова Л. Н., Балахонov А. А., Мамиева З. А. Урсодезоксихолевая кислота: взгляд терапевта // Медицинский совет. 2017. № 5. С. 112–116 [Makhov V. M., Ugryumova L. N., Balakhonov A. A., Mamiyeva Z. A. Ursodezoksikholevaya kislota: vzglyad terapevta // Meditsinskiy sovet. 2017. № 5. S. 112–116 (in Russian)].
9. Banerjee B., Shaheen N. J., Martinez J. A. et al. Clinical Study of Ursodeoxycholic Acid in Barrett's Esophagus Patients // Cancer Prev Res (Phila). 2016. Vol. 9 (7). P. 528–533.
10. Stiehl A., Rudolph G., Raedsch R. et al. Ursodeoxycholic acid-induced changes of plasma and urinary bile acids in patients with primary biliary cirrhosis // Hepatology. 1990. Vol. 12 (3). P. 492–497.
11. Guldutuna S., Leuschner M., Wunderlich N. et al. Cholic acid and ursodeoxycholic acid therapy in primary biliary cirrhosis. Changes in bile acid patterns and their correlation with liver function // Eur J Clin Pharmacol. 1993. Vol. 45 (3). P. 221–225.
12. Fujita K., Iguchi Y., Une M., Watanabe S. Ursodeoxycholic Acid Suppresses Lipogenesis in Mouse Liver: Possible Role of the Decrease in  $\beta$ -Muricholic Acid, a Farnesoid X Receptor Antagonist // Lipids. 2017. Vol. 52 (4). P. 335–344.
13. Вовк Е. И. Молекулярные механизмы токсичности и побочных эффектов урсодезоксихолевой кислоты: замедление регенерации и индукция состояния клеточного покоя // PMJ. 2014. № 15. С. 1120–1129 [Vovk Ye. I. Molekulyarnyye mekhanizmy toksichnosti i pobochnykh effektorov ursodezoksikholevoy kisloty: zamedleniye regeneratsii i induktsiya sostoyaniya kletochnoy pokoya // RMZH. 2014. № 15. S. 1120–1129 (in Russian)].
14. Морозов С. В., Кучерявый Ю. А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования. Пособие для врачей. М.: 4ТЕ Арт. 2011. 28 с. [Morozov S. V., Kucheryavyy Yu. A. Gepatorpotektory v klinicheskoy praktike: ratsional'nyye aspekty ispol'zovaniya. Posobiye dlya vrachey. M.: 4TE Art. 2011. 28 s. (in Russian)].
15. Guarino M. P. L., Cong P., Cicala M. et al. Ursodeoxycholic acid improves muscle contractility and inflammation in symptomatic gallbladders with cholesterol gallstones // Gut. 2007. Vol. 56 (6). P. 815–820.

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



# Урдокса®

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)



Ваш обоснованный выбор  
гепатопротектора:



Субстанция ICE (Италия)



Доказанная биоэквивалентность<sup>1</sup>  
и воздействие на причины  
поражения печени,  
желчевыводящих путей<sup>2-4</sup>



Оптимальное сочетание  
цены и качества



Благоприятный профиль  
безопасности



Входит в стандарты лечения  
и перечень ЖНВЛП



<sup>1</sup> Плотникова Е.Ю., Сухих А.С. Урсодезоксихолевая кислота вчера и сегодня. // Терпевт. – 2012. – № 7. – С. 23–32.

<sup>2</sup> Kazuyin A.N. Place of ursodeoxycholic acid in the therapy of non-alcoholic fatty liver disease at different stages: steatosis, steatohepatitis, fibrosis / cirrhosis // RMJ. 2017. № 17. P. 1–1.

<sup>3</sup> Симаненков В.И., Саблин О.А., Ильчишина Т.А. и др. Применение урсодезоксихолевой кислоты (Урдоксы) у пациентов с дискинезиями желчевыводящих путей: Методические рекомендации. – СПб.: Фармпроект, 2010. – 28 с.

<sup>4</sup> Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей в практике врача первого контакта. Пассивное ожидание или активное наблюдение? д.м.н. Д.И. Трухан, д.м.н. И.А. Викторова, журнал «Медицинский совет» № 14/2016.

[www.obolenskoe.ru](http://www.obolenskoe.ru)

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников  
Регистрационный номер: ЛСР-001873/09.

Соответствует требованиям GMP

**obc** pharm

# Что принимать после переедания: ферменты или прокинетики?

К.м.н. С.С. Вялов

ФГАОУ ВО РУДН, Москва

## РЕЗЮМЕ

В статье приводятся данные о дифференцировании симптомов, объединенных под популярным термином «переедание». Функциональная диспепсия проявляется регулярно повторяющимися симптомами: переполненностью после приема пищи, тяжестью в животе после еды, ранним чувством насыщения, жжением в эпигастрии или изжогой, дискомфортом и болями в эпигастрии. Симптомы диспепсии часто сопровождают синдром раздраженного кишечника в связи с общими этапами в развитии этих заболеваний. Ключевым диагностическим критерием диспепсии являются результаты гастроскопии. Проявления хронического панкреатита радикально отличаются от симптомов диспепсии, при которой пациенты часто самостоятельно используют препараты ферментов. Хронический панкреатит может протекать длительное время без клинических проявлений. Хронический панкреатит сопровождается двумя основными симптомами: болями в животе и панкреатической недостаточностью. Основной целью лечения секреторной недостаточности является заместительная терапия, приводящая к нормализации стула и набору веса. Средством выбора для лечения симптомов «переедания» может являться многоцелевая терапия препаратом Иберогаст®, обладающим одновременно прокинетиическим и спазмолитическим действием, а также уменьшающим гиперчувствительность желудка.

**Ключевые слова:** пищеварение, диспепсия, хронический панкреатит, прокинетики, ферменты, Иберогаст.

**Для цитирования:** Вялов С.С. Что принимать после переедания: ферменты или прокинетики? // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 1(1). С. 24–29.

## ABSTRACT

What to take after overeating: enzymes or prokinetics?

Vyalov S.S.

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

The article presents data on the differentiation of symptoms, united under the popular term “overeating”. Functional dyspepsia manifests with regularly recurrent symptoms: postprandial fullness, heaviness in abdomen after meal, early feeling of satiety, burning in epigastrium or heartburn, epigastric pain and discomfort. Symptoms of dyspepsia often accompany irritable bowel syndrome due to the common stages in the development of these diseases. The key diagnostic criterion for dyspepsia is the results of gastroscopy. The manifestations of chronic pancreatitis differ radically from the symptoms of dyspepsia, for relieving which patients often use enzyme preparations. Chronic pancreatitis can occur for a long time without clinical manifestations. Chronic pancreatitis is accompanied by two main symptoms: abdominal pain and pancreatic insufficiency. The main goal of treatment of secretory insufficiency is a replacement therapy, which leads to normalization of stool and weight gain. The means of choice for the treatment of “overeating” symptoms may be a multi-purpose therapy with Iberogast, which has both prokinetic and spasmolytic effects, and also reduces gastric hypersensitivity.

**Key words:** digestion, dyspepsia, chronic pancreatitis, prokinetics, enzymes, Iberogast.

**For citation:** Vyalov S.S. What to take after overeating: enzymes or prokinetics? // RMJ. Medical Review. 2018. № 1(1). P. 24–29.

В нашей стране весьма распространено самостоятельное лечение нарушений пищеварения. Чаще всего пациентов беспокоят эпизодические ощущения тяжести и переполненности в животе, распирающие, раннее насыщение после погрешностей в питании. По статистике, с целью улучшения самочувствия, т. е. симптоматического лечения, как правило, применяют препараты панкреатических ферментов. Анализируя ситуацию, мы сталкиваемся с противоречием: панкреатические ферменты используются в лечении хронического панкреатита, а тяжесть и переполненность после обильного приема пищи являются симптомами диспепсии. Хронический панкреатит не сопровождается симптомами диспепсии. Также сравнивая статистику по заболеваемости хроническим панкреатитом с количе-

ством принимаемых пациентами ферментных препаратов, мы с легкостью можем обнаружить, что ферментов продается намного больше, чем зарегистрировано больных с секреторной недостаточностью поджелудочной железы. Таким образом, большая часть использования ферментов приходится на самостоятельное лечение симптомов диспепсии, реально не связанных с хроническим панкреатитом.

## ПЕРЕВАРИВАНИЕ ПИЩИ В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ

В нашем организме все подчинено определенным правилам, в т. ч. и процессы переваривания пищи. Когда мы потребляем пищу, то сначала небольшое количество време-

ни пережевываем ее, после чего проглатываем. Буквально за пару секунд пища попадает через пищевод в желудок. В обычном состоянии желудок сокращен, однако при поступлении в него пищи его верхние отделы начинают медленно растягиваться. Этот процесс называется accommodation желудка. Пища постепенно накапливается и маленькими порциями начинает поступать в нижние отделы желудка, где продолжает измельчаться и перемешиваться за счет сокращений желудка, а по мере готовности к дальнейшему перевариванию поступает в двенадцатиперстную кишку. Процесс переваривания пищи в желудке занимает от одного до нескольких часов. Далее в двенадцатиперстной кишке жиры из пищи эмульгируются желчью, подготавливая организм к их перевариванию. Затем происходит обработка ферментами поджелудочной железы, начинается расщепление жиров и других компонентов пищи [1, 2].

### МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ

Используя для лечения нарушений пищеварения препараты ферментов, содержащие в первую очередь липазу (для переваривания жиров), мы компенсируем нарушенную внешнесекреторную или пищеварительную функцию поджелудочной железы. Дополнительной целью использования ферментов может быть временная компенсация нарушения их доставки в двенадцатиперстную кишку.

Все панкреатические ферменты инактивируются пепсином и соляной кислотой желудочного сока. Поэтому лекарственные средства, содержащие пищеварительные ферменты, заключаются в кислотоустойчивую кишечнорастворимую капсулу. Это предотвращает их раннее высвобождение и, соответственно, разрушение. Именно по причине кислотоустойчивой кишечнорастворимой оболочки панкреатические ферменты активируются и начинают «работать» только в двенадцатиперстной кишке. Они не оказывают действия в желудке, поскольку не высвобождаются в нем из капсулы. А если бы мы использовали ферменты без капсулы, они разрушились бы желудочным соком. Высвобождение ферментов в желудке чревато банальным отсутствием эффекта и разрушением препарата [3, 4].

При хронических заболеваниях поджелудочной железы стандартами лечения предусматривается также одновременное назначение ингибиторов протонной помпы для снижения желудочной секреции. Такая рекомендация преследует две цели: уменьшение стимулирующего действия желудочного сока на поджелудочную железу и уменьшение разрушения панкреатических ферментов.

Показаниями для терапии ферментами служат тяжелые заболевания с нарушением внешнесекреторной функции железы, такие как хронический панкреатит, муковисцидоз, удаление поджелудочной железы, рак поджелудочной железы, сужение протоков железы. Для симптоматической терапии ферменты могут быть использованы при стеаторее (жидкий, жирный, зловонный кал), частичном или тотальном удалении желудка, после удаления желчного пузыря, при сужении желчевыводящих путей, некоторых видах гепатитов [5].

Следует отметить, что панкреатические ферменты в качестве симптоматической терапии диспепсии не решают основной проблемы заболевания. При заболеваниях, сопровождающихся диспепсией, используются препараты, восстанавливающие сокращения, тонус

и моторику желудка, двенадцатиперстной кишки, панкреатических и желчевыводящих путей, т. е. спазмолитики и прокинетики.

Пищеварительные ферменты противопоказаны при острым панкреатите и обострении хронического панкреатита.

### ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ: СИМПТОМЫ И ЛЕЧЕНИЕ

Проявления хронического панкреатита радикально отличаются от симптомов диспепсии, которую мы часто испытываем после погрешностей в диете и при которой чаще всего используются препараты ферментов. Острый панкреатит является госпитальным заболеванием и выходит за рамки обсуждаемой тематики, поэтому в данной статье мы не будем касаться острых состояний. Однако рецидивирующие, повторяющиеся эпизоды острого панкреатита могут приводить к развитию хронического панкреатита.

Под хроническим панкреатитом мы понимаем прогрессирующие воспалительные изменения поджелудочной железы в результате повреждения ее структуры. Эти изменения приводят к пищеварительной и гормональной недостаточности. Хронический панкреатит может протекать без клинических проявлений в течение длительного периода времени. Также он может проявляться симптомами панкреатической недостаточности без болей. При хроническом панкреатите определяемые в анализе крови показатели поражения поджелудочной железы (амилаза и липаза) обычно не превышают нормальных значений. Хронический панкреатит сопровождается двумя основными симптомами: болями в животе и панкреатической недостаточностью [6].

Типичная локализация болей в животе при хроническом панкреатите — в верхней части живота, эпигастрии, боли часто отдают в спину, реже сопровождаются тошнотой и рвотой, частично облегчаются при наклоне вперед. Панкреатические боли возникают или усиливаются через 15–30 мин после еды и в начале заболевания носят приступообразный характер, при прогрессировании заболевания становятся длительными. Панкреатические боли иногда бывают весьма разнообразными.

Болевой синдром при хроническом панкреатите возникает вследствие повышения давления в протоках внутри поджелудочной железы, разрушения ее клеток и нарушения питания железы. Основой лечения панкреатических болей является назначение спазмолитиков и анальгетиков.

Панкреатическая недостаточность связана с недостаточной выработкой пищеварительных ферментов, в основном протеаз и липаз. Пациенты с недостаточностью секреции полностью или частично лишены способности переваривать жиры и белок. Однако значимые для самочувствия нарушения пищеварения возникают, когда потеряно более 90% функции железы, т. е. сопутствуют только тяжелым случаям хронического панкреатита. Ключевым проявлением ферментативной недостаточности является стеаторея: жидкий, рыхлый, жирный, зловонный стул, который плохо смывается с унитаза (рис. 1а). Иногда встречается нарушение всасывания жирорастворимых витаминов (А, D, E, K), проявляющееся соответствующими симптомами авитаминоза. Вследствие нарушения переваривания пищи пациенты с хроническим панкреатитом быстро теряют вес и с большим трудом его набирают [7].

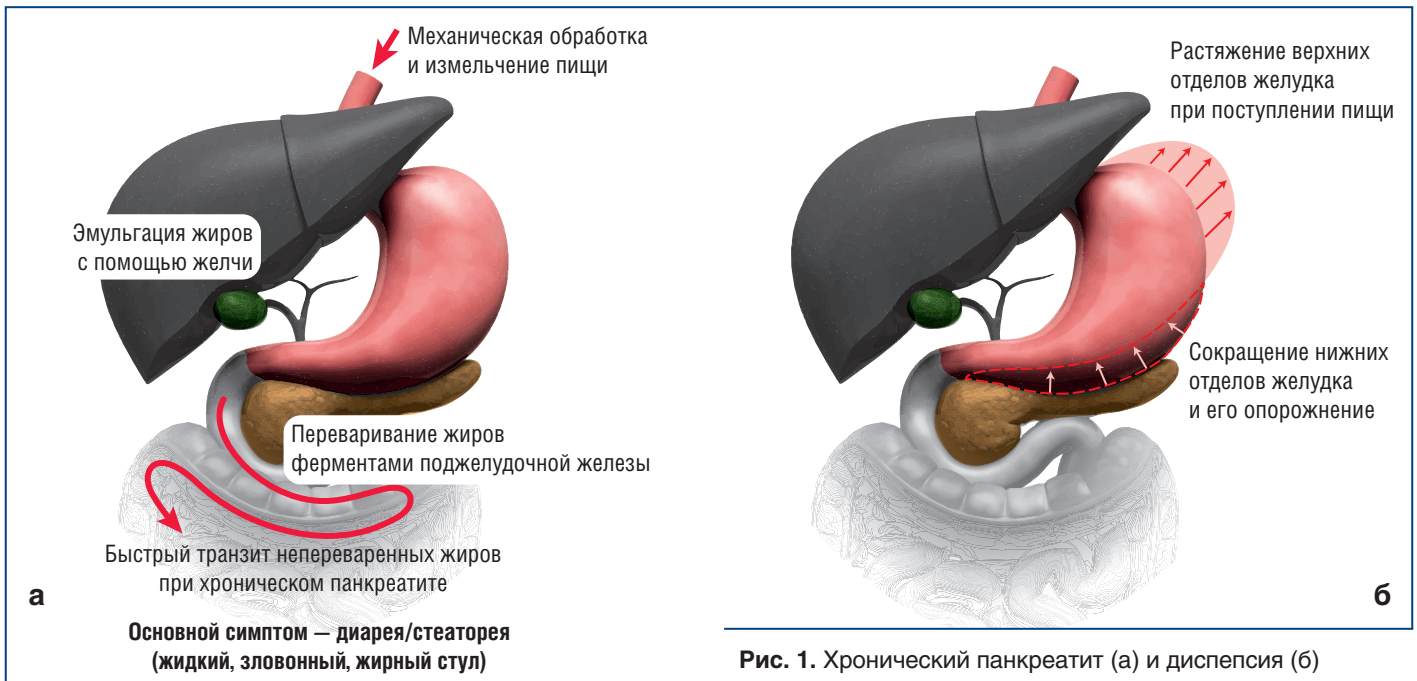


Рис. 1. Хронический панкреатит (а) и диспепсия (б)

Сегодня главным методом, подтверждающим наличие нарушений панкреатической секреции, является определение панкреатической эластазы в кале. По причине повреждения клеток поджелудочной железы снижается общее количество выделяемых ферментов. Анализ показывает уровень естественной секреции, на его результаты не влияет прием медикаментов [8].

Основной целью лечения секреторной недостаточности при хроническом панкреатите является заместительная терапия, приводящая к нормализации стула и набору веса (табл. 1). У пациентов с полным отсутствием секреции поджелудочной железы достаточно замещения всего 10% секреции для прекращения стеатореи, т. е. около 100 тыс. Ед/сут. Рекомендуется использовать 40 тыс. Ед на 3 основных приема пищи и по 10 тыс. Ед на перекусы. При этом нет необходимости в строгом соблюдении диеты [9].

Поскольку подобный вид стула (стеаторея) также может быть связан с различными причинами (колит и др.), препараты панкреатических ферментов назначаются пациенту после получения результатов анализа кала, в котором обнаружено значительное снижение панкреатической эластазы.

### Симптомы функциональной и ситуационной диспепсии («переедания») и их лечение

Симптомы диспепсии встречаются на порядок чаще, чем симптомы хронического панкреатита. По разным статистическим данным, в развитых странах от 28 до 35% людей страдают диспепсией.

Под функциональной диспепсией мы понимаем следующие регулярно повторяющиеся симптомы: переполненность после приема пищи, тяжесть в животе после еды, раннее чувство насыщения, жжение в эпигастрии или изжога, а также дискомфорт и боли в эпигастрии. Причем симптомы диспепсии часто сопровождают и синдром раздраженного кишечника в связи с общими этапами в развитии этих заболеваний. Ключевым диагностическим критерием диспепсии являются результаты гастроскопии.

В механизме развития симптомов диспепсии ключевую роль играют нарушения тонуса и моторики желудка. У 40% пациентов с диспепсией нарушается расслабление верхних отделов желудка, у 35% развивается задержка опорожнения желудка, у 35% пациентов возникает повышенная чувствительность желудка (рис. 1б) [10, 11].

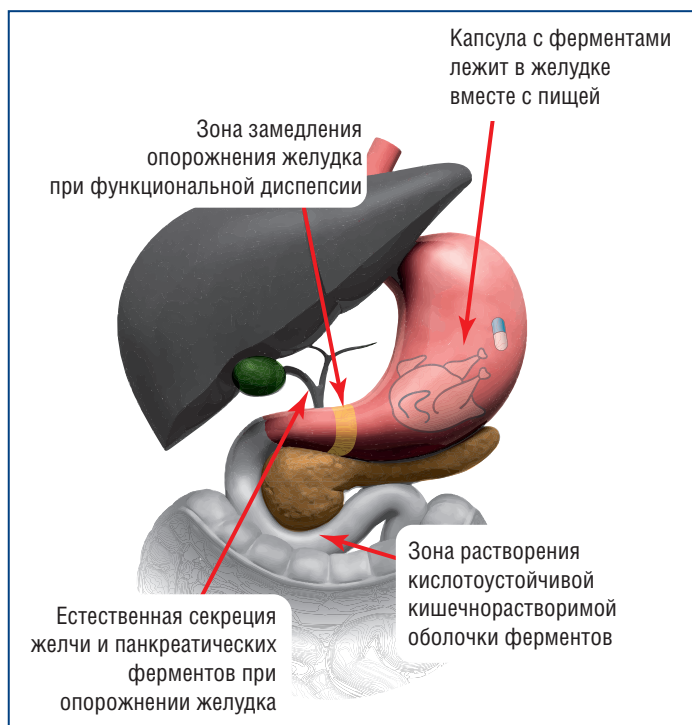
Таким образом, лечение назначается с учетом механизма развития диспепсии. При любом варианте диспепсии — с преобладанием болей или с преобладанием тяжести и переполненности — для лечения используются прокинетики (табл. 1).

Прокинетики обеспечивают нормальное расслабление верхних отделов желудка при поступлении пищи и его опорожнение при переваривании, поэтому играют ключевую роль в лечении таких симптомов, как тяжесть в эпигастрии, чувство переполненности, раннее чувство насыщения, даже болевой синдром. Важно понимать, что прием прокинетиков при диспепсии должен предшествовать приему пищи! Это продиктовано тем, что препарат должен присутствовать в организме и начать действовать, чтобы к моменту приема пищи был сформирован его эффект. Прием прокинетиков после приема пищи на порядок менее эффективен ввиду замедления всасывания лекарства [12].

При переедании возможное нарушение пищеварения не связано с нарушением функции поджелудочной железы,

Хронический панкреатит	Симптомы диспепсии («переедания»)
Метеоризм, вздутие, газообразование, жидкий, рыхлый, жирный, зловонный стул, оставляет следы, снижение веса	Переполненность после приема пищи, раннее чувство насыщения, жжение в эпигастрии или изжога, нет снижения веса
Боли в эпигастрии, приступообразные, отдающие в спину, возникающие через полчаса после еды, не проходят самостоятельно, длительные, сопровождаются тошнотой и рвотой	Дискомфорт и боли в эпигастрии, распирающие или давящие, возникающие сразу после приема пищи, проходящие самостоятельно через несколько часов
Лечение: ферменты, спазмолитики	Лечение: прокинетики, в т. ч. Иберогаст





**Рис. 2.** Действие ферментов при диспепсии

цепторами 4 и 5 типов, а также с мускариновыми и ацетилхолиновыми рецепторами 3 типа. За счет этого Иберогаст® восстанавливает нарушенный тонус и моторику верхних отделов пищеварительного тракта [18].

На основании множества клинических исследований при функциональной диспепсии препарату присвоен наивысший класс доказательности — 1А, при очень высокой безопасности и отсутствии значимых побочных эффектов.

Использование препарата Иберогаст® при симптомах диспепсии позволяет достичь одновременно нескольких целей за счет оптимального сочетания нескольких лекарственных растений в одном препарате. Каждое из содержащихся в препарате лекарственных растений имеет изученное действие при диспепсии, поскольку традиционно используется в медицине.

Такой подход к лечению получил название многоцелевой терапии, сочетающей одновременное лечение нескольких нарушений. При диспепсии Иберогаст® обладает стабилизирующим действием на гладкую мускулатуру, т. е. тонизирует расслабленные мышечные клетки и уменьшает избыточный тонус сокращенных мышечных клеток. Это приводит к адекватному расслаблению верхних отделов желудка при поступлении пищи, восстановлению и усилению сокращений нижних отделов желудка при переваривании, а также к нормализации транзита содержимого по кишечнику. Иберогаст® также уменьшает возбуждение раздраженных нервных волокон желудка и снижает повышенную чувствительность желудка при диспепсии [19–21]. Именно поэтому применение препарата Иберогаст® для лечения симптомов «переедания» обладает направленным патогенетическим действием и позволяет облегчить состояние пациента.

## ЭФФЕКТ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ ПРИ ДИСПЕПСИИ

Исходя из механизма развития симптомов диспепсии, ключевое значение имеют нарушение расслабления верх-

них отделов желудка в соответствии с объемом поступившей пищи и нарушение опорожнения желудка. Таким образом, пища при диспепсии поступает в желудок, который не может координировать свои сокращения и тонус. Это приводит к избыточному растяжению верхних отделов желудка и формирует чувство тяжести и переполненности в эпигастрии, особенно при погрешности в диете. При сопутствующем замедлении опорожнения желудка содержимое может оставаться в нем в течение 4–6 ч, усиливая тяжесть и переполненность, провоцируя болевые ощущения.

Использование в качестве симптоматического лечения «по требованию» препаратов пищеварительных ферментов, исходя из механизма их действия, может носить лишь психотерапевтический характер и предположительно имеет только эффект плацебо. Действительно, пациенты сообщают, что облегчение после приема ферментов иногда может наступать уже через 15–30–60 мин после принятия таблетки.

Однако мы понимаем, что реальный механизм действия ферментов другой и не позволяет оказать действие непосредственно после приема (рис. 2). Как упоминалось выше, пищеварительные ферменты инактивируются кислой средой желудочного сока. Для предотвращения этого их упаковывают в кислотоустойчивую кишечнорастворимую оболочку. Их действие может начаться только после высвобождения из капсулы. Капсула или таблетка, содержащая пищеварительные ферменты, после поступления в желудок может находиться в нем длительное время и не оказывать действия. Для развития эффекта она должна уйти в кишечник, что произойдет лишь через пару часов.

При нарушении пищеварения содержимое дольше задерживается в желудке, вызывая симптомы диспепсии, и только после естественного опорожнения желудка пища попадает в двенадцатиперстную кишку. При этом панкреатические ферменты начинают работать, только выйдя желудка в двенадцатиперстную кишку. Но в двенадцатиперстной кишке пища обрабатывается желчью и подвергается воздействию собственных панкреатических ферментов. В этот же период времени начинается высвобождение дополнительных ферментов, полученных при приеме препарата. Следует отметить, что при диспепсии нет нарушений секреции собственных панкреатических ферментов. И если у пациента нет симптомов хронического панкреатита, а именно характерных нарушений стула, то принимать ферменты нет необходимости.

На основании этого можно сделать вывод о нецелесообразности применения панкреатических ферментов при симптомах диспепсии. Принимать ферменты после погрешностей в питании малоэффективно, а с точки зрения механизма развития симптомов — бессмысленно. Выручает то, что они безвредны.

## РЕКОМЕНДАЦИИ

Экспертный совет ведущих российских специалистов в области гастроэнтерологии на очередном заседании обсудил тактику лечения функциональных нарушений, в т. ч. диспепсии. По решению совета было определено, что в лечебной тактике предпочтение следует отдавать препаратам, обладающим многоцелевым (мультиадресным) эффектом, т. е. влияющим на несколько звеньев этих забо-

леваний или оказывающим благоприятное действие в случае сочетанной патологии. Среди препаратов многоцелевой терапии важное место в арсенале врача занимает Иберогаст,<sup>®</sup> содержащий в своем составе 9 лекарственных растений. Именно это сочетание нескольких компонентов препарата обеспечивает его множественное действие и выраженный терапевтический эффект [22].

## Выводы

1. Симптомы «переедания» после погрешностей в диете (тяжесть, переполненность, дискомфорт в эпигастрии) соответствуют типичной картине диспепсии. Основой развития диспепсии является нарушение тонуса и моторики желудка.
2. Для лечения симптомов диспепсии следует использовать прокинетики, восстанавливающие естественное расслабление желудка при поступлении в него пищи и ускоряющие опорожнение желудка при переваривании пищи. Средством выбора для лечения симптомов «переедания» может являться многоцелевая терапия препаратом Иберогаст<sup>®</sup>, обладающим одновременно прокинетиическим и спазмолитическим действием, а также уменьшающим гиперчувствительность желудка.
3. Панкреатические ферменты показаны только при наличии подтвержденной секреторной недостаточности поджелудочной железы. Следует избегать избыточного назначения панкреатических ферментов.

## Литература

1. Брюк К., Тевс Г. Физиология человека в 4 тт. М.: Мир, 1986. 312 с. [Bryuk K., Tevs G. Fiziologiya cheloveka v 4 tt. M.: Mir, 1986. 312 s. (in Russian)].
2. Марри Р., Греннер Д. Биохимия человека в 2 тт. М.: Мир, 1993. 384 с. [Marri R., Grenner D. Biokhimiya cheloveka v 2 tt. M.: Mir, 1993. 384 s. (in Russian)].
3. Кольман Я., Рем К.-Г. Наглядная биохимия. М., 2000. 469 с. [Kol'man Ya., Rem K.-G. Naglyadnaya biokhimiya. M., 2000. 469 s. (in Russian)].
4. Farrell J. Digestion and absorption of nutrients and vitamins. In Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver disease, 9<sup>th</sup> ed, Feldman M, Friedman L, Philadelphia, PA, 2010.
5. Инструкция к медицинскому применению препарата Панкреатин. [Instruktsiya k meditsinskomu primeniyu preparata Pankreatin (in Russian)]. URL: [http://www.grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=43524e11-4cf0-40a9-8931-ed1ef8c746b3&t=10ab045e-aa00-462a-81ff-a2b790f93991](http://www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=43524e11-4cf0-40a9-8931-ed1ef8c746b3&t=10ab045e-aa00-462a-81ff-a2b790f93991). Дата обращения: 12.01.2018.
6. Steer M.L., Waxman I., Freedman S. Chronic pancreatitis // N. Engl. J. Med. 1995. Vol. 332 (22). P. 1482–1490.
7. Mergener K., Baillie J. Chronic pancreatitis // Lancet. 1997. Vol. 350 (9088). P. 1379–1385.
8. Keim V., Teich N., Moessner J. Clinical value of a new fecal elastase test for detection of chronic pancreatitis // Clin. Lab. 2003. Vol. 49. P. 209.
9. Singh V.V., Toskes P.P. Medical treatment for chronic pancreatitis pain // Curr. Gastroenterol. Rep. 2003. Vol. 5 (2). P. 110–116.
10. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV — Functional GI disorders: disorders of Gut-Brain interaction // Gastroenterology. 2016. Vol. 150 (6). P. 1262–1279.
11. Talley N.J. AGA medical position statement: evaluation of dyspepsia // Gastroenterology. 2005. Vol. 129. P. 1753.
12. Moayyedi P., Soo S., Deeks J. et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia // Cochrane Database Syst. Rev. 2006. Vol. 18 (4). CD001960.
13. Инструкция к медицинскому применению препарата Метоклопрамид. [Instruktsiya k meditsinskomu primeniyu preparata Metoklopramid (in Russian)]. URL: [http://www.grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=e600f146-65c5-40c5-82dc-1b30a9fe82d2&t=2a40bf69-6d6c-469e-b6a9-8a43ae15f1a1](http://www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e600f146-65c5-40c5-82dc-1b30a9fe82d2&t=2a40bf69-6d6c-469e-b6a9-8a43ae15f1a1). Дата обращения: 12.01.2018.
14. Veldhuyzen van Zanten S.J., Jones M.J., Verlinden M., Talley N.J. Efficacy of cisapride and domperidone in functional (nonulcer) dyspepsia: a meta-analysis // Am. J. Gastroenterol. 2001. Vol. 96 (3). P. 689–396.

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

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ

Научное общество гастроэнтерологов России

Московское Эндоскопическое Общество



**12**  
**АПР'18**

Междисциплинарная  
гастро-эндоскопическая  
конференция

**МЕДЗНАНИЯ<sup>+</sup>**

Здание Правительства Москвы,  
Новый Арбат, 36

+7 (495) 699-14-65; 699-81-84  
[info@medq.ru](mailto:info@medq.ru); [www.medQ.ru](http://www.medQ.ru)

# Функциональные расстройства кишечника с болевым синдромом: диагностика и рациональный выбор терапии

К.м.н. И.Г. Пахомова, к.м.н. Е.Ю. Павлова, к.м.н. Л.Н. Белоусова

ФГБОУ ВО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России,  
Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

Синдром раздраженного кишечника признан важной социальной проблемой, поскольку часто диагностируется у лиц молодого трудоспособного возраста, значительно влияет на качество жизни пациентов и наносит экономический ущерб обществу. Функциональные кишечные расстройства рассматриваются как наиболее распространенная патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в основе которой лежат комбинированные морфологические и физиологические отклонения, связанные в первую очередь с нарушениями моторики ЖКТ и висцеральной гиперчувствительностью, проявляющиеся болевым абдоминальным синдромом. Между тем диагностический поиск последнего требует достаточно широкого спектра исследований для уточнения характера патологии и генеза болей в животе. Важно подчеркнуть, что помимо наличия «симптомов тревоги» отличиями функциональных расстройств кишечника от органической патологии являются многообразие клинических проявлений — как гастроэнтерологических, так и внекишечных, а также наличие психоневрологических жалоб. Терапевтическая коррекция болевого синдрома при функциональных кишечных расстройствах должна осуществляться с учетом патогенеза его развития и включать препараты с комплексным воздействием как на моторные нарушения, так и на висцеральную гиперчувствительность. Препаратом выбора у таких пациентов является тримебутин.

**Ключевые слова:** функциональные кишечные расстройства, абдоминальная боль, синдром раздраженного кишечника, тримебутин.

**Для цитирования:** Пахомова И.Г., Павлова Е.Ю., Белоусова Л.Н. Функциональные расстройства кишечника с болевым синдромом: диагностика и рациональный выбор терапии // PMJ. Медицинское обозрение. 2018. № 1(1). С. 30–34.

## ABSTRACT

**Functional intestinal disorders with pain syndrome: diagnosis and the choice of therapy**  
Pakhomova I. G., Pavlova E. Yu., Belousova L. N.

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

Irritable bowel syndrome is recognized as an important social problem, as it is often diagnosed in young people of working age, it significantly affects the quality of life of patients and causes economic damage to society. Functional intestinal disorders are considered as the most common pathology of the gastrointestinal tract (GIT) based on combined morphological and physiological abnormalities, associated primarily with violations of motility of the gastrointestinal tract and visceral hypersensitivity, and manifested by abdominal pain syndrome. However, the diagnosis of this syndrome requires a rather wide range of studies to clarify the nature of the pathology and the genesis of abdominal pain. It is important to emphasize that besides «anxiety symptoms», the intestinal functional disorders differ from the organic pathology by the variety of clinical manifestations: gastroenterological and extraintestinal, as well as the presence of psychoneurological complaints. Therapeutic correction of pain syndrome in functional intestinal disorders should be carried out taking into account the pathogenesis of its development and include drugs with a complex effect on both motor disorders and visceral hypersensitivity. The drug of choice for these patients is trimebutine.

**Key words:** functional intestinal disorders, abdominal pain, irritable bowel syndrome, trimebutine.

**For citation:** Pakhomova I. G., Pavlova E. Yu., Belousova L. N. Functional intestinal disorders with pain syndrome: diagnosis and the choice of therapy // RMJ. Medical Review. 2018. № 1(1). P. 30–34.

Функциональные расстройства кишечника являются одним из наиболее часто встречающихся заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и составляют самую многочисленную группу обращений на амбулаторно-поликлиническом этапе медицинской помощи. Вместе с тем лишь у небольшого числа пациентов эти расстройства могут принять упорное продолжительное течение и нуждаться в стационарном лечении.

Основные варианты функциональных расстройств кишечника включают [1]:

- ♦ Нарушения моторики: а) гипермоторные (повышение тонуса, ускоренная пропульсия), б) гипомоторные (снижение тонуса, замедленная пропульсия).
- ♦ Нарушения транспорта: а) гиперсекреция ионов и воды в просвет кишки, б) повышенная абсорбция ионов и воды в толстой кишке.



♦ Нарушения секреции слизи: а) избыточная секреция слизи, б) пониженная секреция слизи.

Функциональные кишечные расстройства в новой редакции Римских критериев IV (2016) рассматриваются как спектр кишечных симптомов, который формирует 6 категорий [2], представленных в таблице 1.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является самым распространенным функциональным заболеванием кишечника (в большинстве стран мира частота встречаемости СРК составляет в среднем около 20%, варьируя от 9 до 48%) [3]. СРК является крайне важной социальной проблемой, поскольку часто диагностируется у лиц молодого трудоспособного возраста, значительно влияет на качество жизни пациентов, наносит экономический ущерб обществу в плане прямых затрат на медицинское обслуживание и лечение, а также компенсацию временной нетрудоспособности. Согласно современным представлениям, СРК — это биопсихосоциальное функциональное кишечное расстройство, в основе которого лежит взаимодействие двух основных патогенетических механизмов: психосоциального воздействия и сенсорно-моторной дисфункции, т. е. нарушения висцеральной чувствительности и двигательной активности.

В Римских критериях IV постулируется, что главный симптом СРК — боль (не дискомфорт) в животе, связанная с дефекацией, в ассоциации с нарушением кишечного опорожнения [2]. Термин «дискомфорт» изъят из определения и диагностических критериев СРК, поскольку он по-разному трактуется пациентами на различных языках и представляет собой слишком неопределенное понятие. Кроме того, не учитываются такие симптомы, как вздутие, растяжение или другие ощущения пациента. Для постановки диагноза СРК пациент должен испытывать абдоминальную боль по меньшей мере 1 день в неделю в течение 3 последних месяцев (в Римских критериях III — по меньшей мере 3 дня в течение месяца), ассоциированную с 2 или более из следующих симптомов:

- связана с дефекацией;
- ассоциирована с изменением частоты стула;
- ассоциирована с изменением формы стула.

Критерии валидны при условии их наличия в течение последних 3 мес. с началом симптомов не менее 6 мес. назад.

Частота встречаемости болевого абдоминального синдрома при СРК достаточно велика и составляет 96%. Боль может быть различной интенсивности, локализуется, как правило, внизу живота, хотя может отмечаться и в других его отделах. Она часто усиливается после нарушения диеты, при всплеске эмоций, на фоне нервного и физического переутомления, связана с дефекацией (не всегда

**Таблица 1.** Римские критерии IV. Функциональные кишечные расстройства

Раздел С	Функциональные расстройства кишечника
C1	Синдром раздраженного кишечника (СРК) СРК с преобладанием запора СРК с преобладанием диареи СРК смешанного типа Неклассифицируемый СРК
C2	Функциональный запор
C3	Функциональная диарея
C4	Функциональное абдоминальное вздутие
C5	Неспецифическое функциональное кишечное расстройство
C6	Опиоид-индуцированный запор

уменьшается после акта дефекации или отхождения газов) и, что особенно важно, не беспокоит в ночное время [3].

Необходимо отметить, что для других функциональных расстройств кишечника (например, функциональный запор, функциональная диарея) проявления боли в животе не характерны, тогда как дискомфорт, вздутие, растяжение или какие-либо другие ощущения могут встречаться достаточно часто.

Выделяют 4 основных механизма формирования абдоминальной боли: висцеральная, париетальная (соматическая), иррадиирующая и психогенная. Висцеральная боль возникает при наличии патологических стимулов во внутренних органах (повышение давления в полном органе и растяжение его стенок и др.) и определяется порогом висцеральной чувствительности (табл. 2) [3].

Соматическая боль обусловлена наличием патологических процессов в париетальной брюшине и тканях. Психогенная боль возникает при отсутствии соматических причин и обусловлена дефицитом ингибирующих факторов и/или усилением нормальных входящих афферентных сигналов вследствие поражения центральных контролирующих механизмов и/или снижения синтеза биологически активных субстанций. Боль постоянная, резко снижающая качество жизни, она не связана с нарушением моторики, приемом пищи, перистальтикой кишечника, дефекацией и другими физиологическими процессами. В психическом статусе больного нередко выявляются симптомы навязчивости, фобических и депрессивных состояний.

При функциональных расстройствах кишечника патогенетические механизмы формирования боли могут быть различными и носить изолированный или сочетанный характер: висцеральный генез нередко сочетается

**Таблица 2.** Дифференциально-диагностические признаки висцеральной и соматической (париетальной) боли

Признак	Висцеральная боль	Париетальная боль
Характер боли	Давящая, спастическая, тупая	Острая, интенсивная
Локализация	Разлитая, неопределенная	Точечная в месте раздражения
Длительность	От минуты до нескольких месяцев	Постоянная
Ритмичность (связь с пищей, временем суток, дефекацией)	Характерна	Отсутствует
Иррадиация	Бывает при интенсивной боли, соответствует пораженному органу	Имеется в большинстве случаев
Болезненность при пальпации	В месте локализации боли	В месте больного органа
Лекарственная терапия	Препараты, нормализующие моторику органа	Не эффективна; обезболивание противопоказано



**Рис. 1.** Этиопатогенетические взаимосвязи при функциональных нарушениях ЖКТ (с учетом Римских критериев IV, в модификации авторов)

с иррадиирующим и/или психогенным механизмами [1]. При этом важно подчеркнуть, что этиопатогенез СРК до сих пор не изучен, хотя взгляд на формирование и развитие функциональных расстройств ЖКТ дополнился новыми этиопатогенетическими взаимосвязями (рис. 1) [2, 4, 5].

Вместе с тем нарушения двигательной активности и чувствительности, возникающие при сбое взаимодействия таких регуляторных систем, как ЦНС, периферическая нервная система (симпатическая и парасимпатическая), энтеральная нервная система, нейротрансмиттеров являются основополагающими [5, 6]. При этом изменения восприятия боли обусловлены снижением порога болевой чувствительности или более интенсивными ощущениями боли при нормальном пороге восприятия. Изменения двигательной активности кишечника связаны с повышенной чувствительностью воспринимающего аппарата кишечника в ответ на нормальный стимул к сокращению, что проявляется гиперкинетической реакцией, а при нормальной чувствительности — гиперкинетическим ответом.

Для уточнения функционального характера боли необходимо исключить у пациентов так называемые «симптомы тревоги», или «красные флаги» [2]:

**Таблица 3.** Особенности болевого синдрома при патологии толстой кишки

Патология	Характер боли
Острая анальная трещина	Внезапная, локальная, интенсивная, обжигающая боль, непосредственно связанная с дефекацией
Неполный свищ прямой кишки, папиллит	Сопровождающая дефекацию, тупая, жгучая
Колит, проктит	Давящая боль, иногда связанная с дефекацией
Тромбоз геморроидальных узлов, острый парапроктит, свищ прямой кишки, опухоль	Постоянная боль
Геморрой с выпадением узлов, анальные полипы и опухоли	Чувство инородного тела

- при сборе жалоб и анамнеза: немотивированное уменьшение массы тела, начало заболевания в пожилом возрасте, сохранение симптомов в ночные часы (в период сна), постоянная интенсивная боль в животе как единственный и основной симптом, прогрессирование выраженности симптомов, онкология толстой кишки у родственников;
- при физикальном обследовании: лихорадка, гепато-, спленомегалия;
- при лабораторном обследовании: кровь в кале, лейкоцитоз, анемия, увеличение СОЭ, изменения биохимических показателей крови.

Вместе с тем необходимо учитывать, что «симптомы тревоги» могут сочетаться с СРК (например, при наличии крови в кале при геморрое).

При наличии толстокишечной дисфункции, протекающей с болевым синдромом, необходимо у пациента более детально собирать анамнез и уточнять особенности болевых проявлений и, при необходимости, акта дефекации и характера стула. Так, на начальных этапах органические заболевания (аппендицит, дивертикулярная болезнь и пр.) могут сопровождаться висцеральной болью, затем в случае присоединения воспаления брюшины — париетальной [7]. Кроме того, болевой синдром при органическом поражении толстой кишки имеет ряд особенностей (табл. 3).

Безусловно, важно еще раз подчеркнуть тот факт, что помимо наличия «симптомов тревоги», отличиями функциональных расстройств кишечника от органической патологии являются многообразие клинических проявлений — как гастроэнтерологических, так и внекишечных, а также наличие психоневрологических жалоб. Появление впервые признаков заболевания после 50 лет ставит под сомнение диагноз функциональной кишечной патологии и требует исключения в первую очередь колоректального рака. При этом боль в животе, являясь ключевым симптомом при СРК, может в разное время дня иметь различную локализацию, тогда как боль, ассоциированная с опухолью, обычно фиксированна [8]. Факторами риска возникновения опухолей толстой и прямой кишки являются [9]:

1. Возраст старше 50 лет (подавляющее большинство пациентов с опухолями толстой и прямой кишки имеют возраст 60–70 и более лет).
2. Хронические заболевания кишечника (язвенный колит, полипоз толстой кишки).
3. Наследственная предрасположенность (семейный полипоз толстой кишки, наследственный колоректальный рак).
4. Ежедневное табакокурение (15–20 и более сигарет в сутки).

Многообразие генеза поражений толстой кишки определяет трудности диагностического поиска и требует достаточно широкого спектра исследований для уточнения характера патологии. Комплекс необходимых исследований должен включать [1, 9]:

- ♦ Лабораторные исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование с оценкой функционального состояния печени (общий билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, γ-ГТП), копрограмма (для оценки энтерального или колитического синдрома), кал на дисбактериоз, анализ кала на скрытую кровь.
- ♦ Инструментальная диагностика: ректороманоскопия, ирригоскопия (позволяет не только исключить органические заболевания, но и выявить некоторые специфиче-

ческие функциональные нарушения: неравномерные гаустрации, участки спазмов и атонии), колоноскопия с биопсией, фиброгастродуоденоскопия, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, ЭКГ; при необходимости — ангиография, лапароскопия.

♦ Консультации специалистов: гастроэнтеролога и/или колопроктолога; по показаниям: гинеколога, уролога, психотерапевта, невропатолога.

Возможный алгоритм диагностики причин боли в животе при функциональной и органической патологии кишечника представлен на рисунке 2.

Терапия функциональных заболеваний толстой кишки, в частности коррекция абдоминального болевого синдрома, может представлять значительные трудности из-за смешанных механизмов. Лечение должно быть комплексным, направленным на ликвидацию взаимозависимых центральных и висцеральных вредных воздействий, нормализацию моторной и сенсорной функций [1].

Пути устранения боли при функциональных расстройствах ЖКТ:

- ♦ Центральные воздействия:
  - устранение психосоциальной причины нарушений;
  - немедикаментозная психотерапия;
  - психотропные препараты.
- ♦ Висцеральные воздействия:
  - нормализация моторной функции ЖКТ;
  - уменьшение висцеральной гиперчувствительности;
  - восстановление нормального пассажа;
  - купирование метеоризма (при необходимости).

Ведущую роль в структуре абдоминального болевого синдрома наиболее часто играет спастическая висцеральная боль, в основе которой лежит непроизвольное сокращение гладких мышц кишечника, не сопровождающееся их немедленным расслаблением. Согласно Римским критериям IV, а также рекомендациям по диагностике и тактике лечения СРК у взрослых (National Institute for Health and Clinical Excellence — NICE 2017), лекарственную терапию предлагается назначать по принципу преобладающего симптома [2, 8]. Для купирования боли в животе препаратами первого выбора следует считать гладкомышечные релаксанты (или спазмолити-



Рис. 2. Возможный алгоритм диагностики причин боли в животе при функциональной и органической патологии кишечника

ческие средства), которые, в отличие от анальгетиков, не только купируют боль как симптом, но и ослабляют или полностью устраняют спазм гладких мышц внутренних органов — непосредственную причину боли [6]. Спазмолитики используются для лечения боли в животе и спазмов при всех клинических вариантах СРК. Мета-анализ с участием 12 различных спазмолитиков показал, что этот класс препаратов лучше, чем плацебо, для

## КОМПЛЕКСНОЕ РЕШЕНИЕ ПРИ РАССТРОЙСТВЕ ПИЩЕВАРЕНИЯ



## Необутин® Тримебутин

Необутин® Ретард - единственный МНН тримебутин в дозировке 300 мг<sup>1</sup>

- ✓ Принимается **ВСЕГО 2 раза в день**<sup>2</sup>
- ✓ Предупреждает повторное появление симптомов СРК
- ✓ Разработан специально для длительного приема

<sup>1</sup> <https://grls.rosminzdrav.ru/> / <sup>2</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Необутин Ретард. Рег. удостоверение ЛП-003098, ЛП-003209

профилактики рецидивов симптомов СРК. В клинической практике спазмолитики назначаются для купирования постпрандиальных симптомов за 30 мин до еды.

Релаксанты, воздействующие на гладкую мускулатуру ЖКТ:

- ♦ Холинолитики:
  - атропинового ряда (М2);
  - гастропепинового ряда (М1);
  - производные скополамина (М3).
- ♦ Миотропные спазмолитики:
  - прямого действия: папаверин, дротаверин;
  - селективные: блокаторы натриевых каналов: мебеверин, гимекромон; блокаторы кальциевых каналов гладких мышц ЖКТ: пинаверия бромид, отилопия бромид.

Прокинетики и нормокинетики, действующие на гладкую мускулатуру ЖКТ:

- ♦ Дофаминергические:
  - метоклопрамид;
  - домперидон;
  - итоприд.
- ♦ Опиоидные:
  - тримебутин — полный агонист опиоидных рецепторов ЖКТ.

Как уже было отмечено выше, к основным патогенетическим факторам функциональных кишечных расстройств относятся нарушения моторики ЖКТ и висцеральная гиперчувствительность. При этом нарушения моторики при разных функциональных заболеваниях толстой кишки могут протекать по типу гипотонии и атонии или иметь смешанный характер. В этих случаях боль обусловлена не спастическим компонентом, а растяжением стенок полого органа с повышением внутрипросветного давления. Универсальным регулятором моторики ЖКТ, который имеет заслуженную клиническую репутацию, является тримебутин — полный агонист всех трех типов периферических опиоидных рецепторов.

Механизм действия тримебутина заключается в стимуляции периферических опиоидных (энкефалиновых) рецепторов ( $\mu$ -,  $\kappa$ -,  $\delta$ -) на протяжении всего ЖКТ. Связывание с  $\kappa$ -рецепторами приводит к снижению мышечной активности, а связывание с  $\mu$ - и  $\delta$ -рецепторами вызывает ее стимуляцию. При этом препарат не оказывает влияние на другие рецепторы. Тримебутин оказывает прямое действие на гладкомышечные клетки через рецепторы миоцитов и ганглиев энтеральной нервной системы, имитируя действие энкефалинов [10]. Описано воздействие тримебутина на  $\text{Na}^+$ -каналы, обуславливающие анестезирующее действие препарата и прямой спазмолитический эффект [11, 12]. Тримебутин воздействует на антиноцицептивную систему организма с повышением порога болевой чувствительности, модификацией оценки боли, снижением чувствительности рецепторов к медиаторам воспаления. Отмечено и влияние тримебутина на гомеостаз мышечной клетки в ЖКТ за счет того, что ограничивается выход  $\text{K}^+$  из клетки.

Важно подчеркнуть, что, согласно данным сравнительных исследований, тримебутин сопоставим по клинической эффективности с такими спазмолитиками, как пинаверия бромид и мебеверин в терапии боли в животе при СРК [13, 14]. В исследовании M.Z. Rahman et al. показано, что применение тримебутина статистически достоверно улучшает качество жизни пациентов с СРК в сравнении с пациентами, принимавшими мебеверин ( $p < 0,05$ ) [15].

На российском фармацевтическом рынке на данный момент присутствуют только дженерические препараты тримебутина: Необутин® (выпускается в таблетированной форме в дозировках 100 и 200 мг) и Необутин® Ретард (в дозировке 300 мг). При этом необходимо отметить, что Необутин® Ретард — единственный тримебутин в России в данной дозировке, что позволяет принимать препарат всего 2 р./сут (тримебутин 200 мг — 3 таблетки в день), добиться высокого уровня комплаентности с учетом частую длительного курса терапии. Препарат назначается взрослым и детям старше 12 лет по 300 мг 2 р./сут курсом до 4-х нед. [16].

Таким образом, в коррекции функциональных расстройств ЖКТ, в первую очередь такого проявления, как боль в животе, препаратом выбора с большими перспективами применения может являться препарат Необутин® Ретард.

### Литература

1. Пахомова И.Г. Заболевания толстой кишки: от функциональных расстройств к органической патологии // Медицинский совет. 2013. № 5. С. 46–53 [Pakhomova I.G. Zabolevaniya tolstoy kishki: ot funktsional'nykh rasstroystv k organicheskoy patologii // Meditsinskiy sovet. 2013. № 5. С. 46–53 (in Russian)].
2. Drossman D.A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV // Gastroenterol. 2016. Vol. 150 (6). P. 1262–1279.
3. Шульпекова Ю.В., Ивашкин В.Т. Симптом висцеральной боли при патологии органов пищеварения // Врач. 2008. № 9. С. 12–16 [Shul'pekova YU. V., Ivashkin V.T. Simptom vistseral'noy boli pri patologii organov pishchevareniya // Vrach. 2008. № 9. С. 12–16 (in Russian)].
4. Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Черемушкина Н.В. Алгоритм ведения пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Римские критерии IV // PMJ. 2017. № 10. С. 718–722 [Mayev I.V., Cheremushkin S.V., Kucheryavyy YU.A., Cheremushkina N.V. Algoritm vedeniya patsiyentov s sindromom razdrzhennogo kishchchnika. Rimskiy kriterii IV // RMZH. 2017. № 10. С. 718–722 (in Russian)].
5. Camilleri M., Lasch K., Zhou W. Irritable bowel syndrome: Methods, mechanisms, and pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome // Am J Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2012. Vol. 303 (7). P. 775–785.
6. Пахомова И.Г., Белоусова Л.Н. Синдром раздраженного кишечника. Новые возможности фармакотерапии // PMJ. 2014. № 31. С. 2222–2227 [Pakhomova I.G., Belousova L.N. Sindrom razdrzhennogo kishchchnika. Novyye vozmozhnosti farmakoterapii // RMZH. 2014. № 31. С. 2222–2227 (in Russian)].
7. Комаров Ф.И., Осадчук М.А., Осадчук А.М. Практическая гастроэнтерология. М.: Медицинское информационное агентство, 2010. 336 с. [Komarov F.I., Osadchuk M.A., Osadchuk A.M. Prakticheskaya gastroenterologiya. M.: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo, 2010. 336 s. (in Russian)].
8. Обзор обновлений зарубежных клинических рекомендаций по гастроэнтерологии за 2017 год (Электронный ресурс) [Obzor obnovenii zarubejnyh klinicheskikh rekomendacii po gastroenterologii za 2017 god (in Russian)]. URL: <https://medvestnik.ru/content/medarticles/Obzor-obnovenii-zarubejnyh-klinicheskikh-rekomendacii-pogastroenterologii-za-2017-god.html>. Дата обращения: 12.03.2018.
9. Синдром раздраженного кишечника: учебное пособие / под ред. Шаробаро В.И. Смоленск, 2011. 72 с. [Sindrom razdrzhennogo kishchchnika: uchebnoye posobiye / pod red. Sharobaro V.I. Smolensk, 2011. 72 s. (in Russian)].
10. Трухан Д.И., Багишева Н.В., Голошубина В.В., Гришечкина И.А. Тримебутин в лечении гастроинтестинальных функциональных расстройств // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 11 (6). С. 1072–1076 [Trukhan D.I., Bagisheva N.V., Goloshubina V.V., Grishchikina I.A. Trimebutin v lechenii gastrointestinal'nykh funktsional'nykh rasstroystv // Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2016. № 11 (6). С. 1072–1076 (in Russian)].
11. Chevalier E., Pétoux F., Chovet M., Langlois A. Beneficial effect of trimebutine and N-monomethyl trimebutine on trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in rats // Life Sci. 2004. Vol. 76 (3). P. 319–329.
12. Zhong Y.Q., Zhu J., Guo J.N. et al. A randomized and case-control clinical study on trimebutine maleate in treating functional dyspepsia coexisting with diarrheadominant irritable bowel syndrome // Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2007. Vol. 46 (11). P. 899–902 (Article in Chinese).
13. Trimebutine Maleate and Pinaverium Bromide for Irritable Bowel Syndrome: A Review of the Clinical Effectiveness, Safety and Guidelines. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2015. (Электронный ресурс). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0086064>. Дата обращения: 12.03.2018.
14. Rahman M.Z., Ahmed D.S., Mahmuduzzaman M. et al. Comparative efficacy and safety of trimebutine versus mebeverine in the treatment of irritable bowel syndrome // Mymensingh Med J. 2014. Vol. 23 (1). P. 105–113.
15. Rahman M.Z., Ahmed D.S., Mahmuduzzaman M. et al. Comparative efficacy and safety of trimebutine versus mebeverine in the treatment of irritable bowel syndrome // Mymensingh Med J. 2014. Vol. 23 (1). P. 105–113.
16. Инструкция по применению препарата Необутин Ретард [Instruktsiya po primeneniyu preparata, Neobutin Retard (in Russian)]. (Электронный ресурс). URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=92bcdc9c-4234-4f65-b53b-0c9e88262d5&t=319d4427-b053-437f-bfcc-7059ebcf74e3](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=92bcdc9c-4234-4f65-b53b-0c9e88262d5&t=319d4427-b053-437f-bfcc-7059ebcf74e3). Дата обращения: 05.03.2018.

# Поражения печени различного генеза (токсического, лекарственного, дисметаболического): от этиологической гетерогенности к единой унифицированной терапии пациентов

К.м.н. Е.В. Балукова<sup>1</sup>, профессор Ю.П. Успенский<sup>1,2</sup>, к.м.н. Ю.А. Фоминых<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский ГМУ им. академика И.П. Павлова» Минздрава России

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский ГПМУ» Минздрава России

## РЕЗЮМЕ

В настоящее время хронические диффузные заболевания печени (ХДЗП) занимают существенное место среди причин ранней нетрудоспособности и смертности населения. Основными этиологическими факторами считаются: инфицирование гепатотропными вирусами, действие ксенобиотиков (алкоголя и лекарственных препаратов), метаболические нарушения. Прослеживается общность звеньев патогенеза токсического и метаболического поражения печени, заключающаяся в активации перекисного окисления липидов, окислительном стрессе, поражении фосфолипидов мембран митохондрий, нарушении системного и клеточного звеньев липидного обмена. Поиски эффективной терапии, мер профилактики и возможности продуктивно вмешаться в патогенез ХДЗП являются актуальными задачами современной гепатологии. Препарат Метадоксил хорошо зарекомендовал себя в клинической практике, поскольку обладает доказанными антиоксидантными, антифибротическими свойствами, способен нормализовать состав липидного слоя мембран гепатоцитов. Метаболиты метадоксина в качестве коферментов участвуют в печеночном метаболизме углеводов, желчных кислот и аминокислот, увеличивают скорость утилизации этанола и ацетальдегида. Метадоксил обладает прямым холинергическим действием на ЦНС, что сопровождается антидепрессивным, психостимулирующим действием. При химиотерапии препарат не снижает действие цитостатиков, не провоцирует токсические реакции, связанные с применением цитотоксических средств. Метадоксил хорошо переносится и не вызывает значимых побочных эффектов.

**Ключевые слова:** печень, гепатит, цирроз, антиоксиданты, Метадоксил.

**Для цитирования:** Балукова Е.В., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А. Поражения печени различного генеза (токсического, лекарственного, дисметаболического): от этиологической гетерогенности к единой унифицированной терапии пациентов // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 1(1). С. 35–40.

## ABSTRACT

Liver diseases of various genesis (toxic, drug-induced, dysmetabolic): from etiological heterogeneity to a single unified therapy of patients

Balukova E.V.<sup>1</sup>, Uspenskiy Yu.P.<sup>1,2</sup>, Fominykh Yu.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

<sup>2</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University

Currently, chronic diffuse liver disease (CDLD) takes an important place among the causes of early disability and mortality of the population. The main etiological factors are: hepatotropic viruses, action of xenobiotics (alcohol and drugs), metabolic disorders. The toxic and metabolic liver injuries have common stages of pathogenesis, including the activation of lipid peroxidation, oxidative stress, phospholipid damage to mitochondrial membranes, and the disorders in the systemic and cellular links of lipid metabolism. The search for effective therapy, preventive measures and the ability to effect the pathogenesis of CDLD are important problems of modern hepatology. The use of the drug Methadoxil has shown good results in clinical practice, due to its proven antioxidant and antifibrotic properties, and its ability to normalize the composition of the lipid layer of the hepatocyte membrane. Metadoxine metabolites, such as coenzymes, participate in the hepatic metabolism of carbohydrates, bile acids and amino acids, increase the rate of utilization of ethanol and acetaldehyde. Metadoxil has a direct cholinergic effect on the central nervous system, which is accompanied by an antidepressant, psychostimulating action. When used in chemotherapy, the drug does not reduce the effect of cytostatics, does not provoke toxic reactions associated with the use of cytotoxic agents. Metadoxil is well tolerated and does not have significant side effects.

**Key words:** liver, hepatitis, cirrhosis, antioxidants, Metadoxil.

**For citation:** Balukova E.V., Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A. Liver diseases of various genesis (toxic, drug-induced, dysmetabolic): from etiological heterogeneity to a single unified therapy of patients // RMJ. Medical Review. 2018. № 1(1). P. 35–40.

Как известно, печень представляет собой крупнейшую многофункциональную железу в пищеварительной системе, один из важнейших органов, обеспечивающих полноценную работу всего организма человека. Печень занимает одну из ведущих позиций, являясь центром химической обработки, синтеза новых субстанций, обезвреживания токсических веществ и эндокринным органом. При этом поражение печени возможно под воздействием самых различных факторов, включая вирусные, токсические, алкогольные, лекарственные, дисметаболические и др. В результате данного воздействия зачастую развивается хроническая патология печени. Данные современной литературы свидетельствуют, что в настоящее время хронические заболевания печени занимают существенное место среди причин ранней нетрудоспособности и смертности населения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), за последние 20 лет наблюдается неуклонный рост заболеваний печени как вирусной, так и невирусной этиологии [1]. В среднем в мире насчитывается более 2 млрд человек, страдающих хроническими диффузными заболеваниями печени (ХДЗП), что в 100 раз превышает распространенность ВИЧ-инфекции. При этом основным контингентом больных становится, как правило, трудоспособная, социально активная часть населения. ХДЗП включают широкий спектр нозологически самостоятельных воспалительных заболеваний различной этиологии. Основными причинами поражения признаны: инфицирование гепатотропными вирусами, действие ксенобиотиков (в первую очередь алкоголя и лекарственных препаратов) и метаболические нарушения [2–5]. Возрастание употребления алкоголя и других токсических веществ, распространенность ожирения, ухудшающаяся экологическая обстановка позволили вывести эти этиологические факторы на ведущее место по значимости в развитии ХДЗП.

Так, в настоящее время злоупотребление алкоголем является основной причиной ХДЗП в экономически развитых государствах и постепенно выходит на первое место в развивающихся странах [6, 7]. В РФ данная проблема особенно актуальна в силу роста алкоголизации населения, которая на начало XXI в. приобрела масштабы национального бедствия. Распространенность алкогольной зависимости, по данным разных авторов, составляет порядка 7–9% населения, причем чаще встречается у мужчин. Алкогольный гепатит выявляется более чем у 35% лиц, злоупотребляющих алкоголем, а цирроз печени (ЦП) развивается у 1/3 лиц через 10–20 лет после начала злоупотребления алкоголем. Исследования национального бремени болезней ВОЗ показали, что ЦП как причина смерти занимает 10-е место в мире и 6-е место в России [8]. В РФ в период с 2002 по 2013 г. ежегодная смертность от алкогольной болезни, включая алкогольный ЦП, составила 16,3%. 33–42% от этого числа умерших — лица трудоспособного возраста, что в 3,5 раза выше, чем в США и других экономически развитых странах [9, 10]. Частота ЦП алкогольной этиологии в России по результатам аутопсий за 2010–2013 гг. в 2 раза выше, чем ЦП другой этиологии. Как показал анализ работы гепатологического отдела МКНЦ ЦНИИ гастроэнтерологии за 2011–2013 гг., среди больных с алкогольной болезнью печени (АБП) 66% составляют больные с ЦП, 18% — с ЦП смешанной (алкогольной и HCV (Hepatitis C Virus)) этиологии и только 10% — с алкогольным гепатитом [11]. Клинические проявления АБП варьируют от латент-

ного течения алкогольного стеатоза до развития тяжелых осложнений при сформировавшемся ЦП [12]. Наиболее неблагоприятным с клинической и прогностической точки зрения является сочетание АБП с вирусными гепатитами. Алкогольный стеатоз печени выявляется у 60–100% лиц, злоупотребляющих спиртными напитками [13]. Данная стадия АБП может проявляться астенией, диспепсией (преимущественно тошнотой), дискомфортом и болевым синдромом в правом подреберье или эпигастрии. Однако, как правило, алкогольный стеатоз печени протекает бессимптомно и является случайной диагностической находкой. При объективном осмотре выявляется увеличенная печень, гладкая, с закругленным краем. Алкогольный стеатоз принято интерпретировать как обратимую, прогностически благоприятную стадию АБП, тем не менее это не может служить поводом для пациента к дальнейшему употреблению алкоголя.

В свою очередь, лекарственные поражения печени (ЛПП) составляют около 10% от всех побочных реакций, связанных с применением лекарственных препаратов, и представляют собой важную проблему не только в рамках гепатологии, но и для внутренней медицины в целом, что обусловлено сложностями правильного и своевременного распознавания этой патологии [14, 15]. Как говорил Парацельс: «Лекарства и яды — суть одно и то же, все зависит от дозы». ЛПП встречаются с частотой от 1 случая на 10 тыс. до 1 случая на 100 тыс. пациентов, принимающих лекарственные препараты в терапевтических дозах [16]. В РФ зарегистрировано около 5 тыс. международных непатентованных наименований лекарственных препаратов, и четверть из них потенциально гепатотоксичны. Распространенность ЛПП в условиях большого разнообразия современных лекарственных средств и зачастую их неконтролируемого приема постоянно увеличивается. Нельзя игнорировать роль разнообразных биологически активных добавок к пище и фитопрепаратов, которые формально не являются лекарственными препаратами, однако позиционируются в качестве средств для лечения широкого спектра заболеваний, в т. ч. печени [17]. Их потенциальная опасность определяется в первую очередь многокомпонентным составом, не позволяющим вычленивать конкретную субстанцию, ответственную за развитие патологической реакции, а также отсутствием строгого контроля за нежелательными эффектами и их обязательной регистрацией [18]. ЛПП также являются нередким спутником противоопухолевой химиотерапии. Частота развития гепатотоксичности при использовании различных противораковых лекарственных препаратов (цитарабин, флуорозидоксидин, метотрексат, нитрозомочевина и др.) варьирует от 10 до 100%, при этом большинство случаев ЛПП, вызванных химиотерапевтическими агентами, являются идиосинкразическими [19].

Данные о структурных особенностях печеночной ткани при ЛПП не систематизированы и разрозненны, поскольку прижизненное морфологическое исследование печени у таких больных проводится редко. Так, по материалам ЦНИИ гастроэнтерологии, при анализе данных гистологического исследования более 1500 пункционных биопсий печени лекарственный гепатит был морфологически верифицирован лишь у 1% от числа больных с клиническими проявлениями хронического гепатита. Между тем различные морфологические признаки ЛПП были выявлены почти у 5% больных с хроническим гепатитом неясной этиологии [20].

Чрезвычайное разнообразие механизмов ЛПП обуславливает многогранность их клинических вариантов (гепатопатий): лекарственный стеатоз и стеатогепатит, острый и хронический лекарственный гепатит, митохондриальные цитопатии, лекарственно-индуцированный фиброз печени, лекарственно-индуцированный холестаз, лекарственно-индуцированный склерозирующий холангит, фосфолипидоз, поражение сосудов печени, поражение печени по типу реакций гиперчувствительности, некроз гепатоцитов, фульминантный гепатит. Лекарственный стеатоз печени ассоциирован с приемом амиодарона, синтетических эстрогенов, антагонистов кальция, противомалярийных препаратов, тетрациклинов, НПВП, глюкокортикостероидов, вальпроевой кислоты, противоопухолевых препаратов и является клинически разнородным — от бессимптомного повышения уровня трансаминаз до острой жировой дистрофии печени, которая развивается в 2–6% случаев [21]. Лекарственный стеатогепатит регистрируется реже и развивается на фоне длительной (более 6 мес.) фармакотерапии (глюкокортикостероиды, амиодарон, эстрогены, ацетилсалициловая кислота, триметоприм/сульфаметоксазол, антагонисты кальция, аминокислоты) у предрасположенных лиц (больных диабетом, ожирением или гипертриглицеридемией) и связан с кумуляцией лекарственных средств. Этот эффект обуславливает возможность прогрессирования лекарственного стеатогепатита даже после отмены препарата. Исходом лекарственного стеатогепатита может быть ЦП, в редких случаях, преимущественно на фоне мелкокапельной жировой дистрофии, развивается фульминантный гепатит [22].

В свою очередь, стеатоз печени, увеличивающий вероятность повреждения печени при оксидативном стрессе, а также повышающий чувствительность органа к эндотоксинам, цитокин-опосредованному повреждению и ишемии, относится к факторам риска ЛПП. В итоге пациенты с алкогольным и неалкогольным стеатозом печени (больные сахарным диабетом, ожирением и метаболическим синдромом (МС)) в большей степени подвержены развитию ЛПП. Хроническое злоупотребление алкоголем способствует возникновению гепатотоксических реакций при более низких дозах ряда препаратов, значительно увеличивает их тяжесть при применении парацетамола, изониазида или никотинамида и ассоциировано с идиосинкретическими реакциями на метотрексат [23]. Известно, что при ожирении повышен риск развития поражения печени при применении галотана, а метотрексат и тамоксифен являются триггерами развития стеатогепатита и фиброза печени. Гепатотоксичность изониазида и парацетамола имеет прямую корреляцию с голоданием. Диабет не является фактором риска ЛПП, но при их возникновении связан с повышенным риском хронизации и смертности [24].

В последние годы также резко возросла распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) по причине высокой заболеваемости МС. В России по результатам открытого многоцентрового рандомизированного проспективного исследования — наблюдения DIREG 2 (2014 г.) НАЖБП выявлена у 37,1% человек. Прирост частоты НАЖБП в период с 2007 по 2014 г. составил более 10% (в 2007 г. — 27%). При этом увеличилась и доля неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) в структуре НАЖБП с 17,1% до 24,4% [25]. Увеличение распространенности НАЖБП

## МЕТАДОКСИЛ

Ампулы 300 мг/5 мл №10  
Таблетки 500 мг №30

метадоксин

ЗАЩИТА ПЕЧЕНИ  
ДАЖЕ ПРИ САМЫХ ТЯЖЕЛЫХ  
ТОКСИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ

## За счет восстановления баланса жирных кислот в мембране гепатоцита<sup>1,2</sup>:

- Активизирует печеночные ферменты<sup>1,2,3</sup>
- Ускоряет метаболизм токсинов и устраняет симптомы интоксикации<sup>3</sup>
- Максимально восстанавливает функцию печени<sup>4,5</sup>

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Метадоксил. 2. Calabrese V. et al. Effect of metadoxine on cellular free fatty acid levels in ethanol treated rats. Int J Tis Reac 1993; 15: 235-243. 3. Calabrese V. et al. Effetti del trattamento con metadoxil sul metabolismo dell'etanolo nell'uomo. Personalita e Psicopatologia—Atti del Congresso Internazionale (Pisa, 1989), 28-47. 4. Мехтиев С.Н. и др. Патогенетические подходы к диагностике и терапии алкогольного гепатита. Лечащий врач, №2, 2013. 5. Caballeria et al., Metadoxine accelerates fatty liver recovery in alcoholic patients: results of a randomized double-blind, placebo-controlled trial. Spanish Group for the Study of Alcoholic Fatty Liver, J. Hepatology 1998; 28: 54-60.

неудивительно, т. к. в настоящее время, по данным ВОЗ, каждый четвертый житель нашей планеты уже имеет избыточную массу тела или страдает от ожирения, по прогнозам эпидемиологов предполагается, что к 2025 г. от ожирения уже будут страдать 40% мужчин и 50% женщин. Таким образом, вполне очевидным является то, что прогрессивное распространение МС способствует интенсивному приросту частоты НАЖБП [26].

Изменились и представления о НАЖБП, которая рассматривается как тяжелое прогрессирующее заболевание с минимальными клиническими проявлениями, отсутствием специфических биохимических маркеров, но выраженными морфологическими изменениями ткани печени, опережающими клинические симптомы заболевания.

В основе развития МС и НАЖБП лежит нарушение чувствительности и количества рецепторов к инсулину — инсулинорезистентность, приводящая к выраженным нарушениям липидного, углеводного и жирового обмена и дисбалансу между потреблением и утилизацией липидов. Накопление жира в клетках печени является следствием повышения поступления свободных жирных кислот (СЖК) в печень, снижения скорости  $\beta$ -окисления СЖК в митохондриях, избыточного их синтеза, снижения синтеза или секреции липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Триглицериды (ТГ) в этой ситуации не могут быть утилизированы путем упаковки в ЛПОНП с целью выведения из печени. Поэтому избыток ТГ откладывается в виде жировых вакуолей в гепатоцитах, что приводит к формированию жировой инфильтрации печени — стеатоза. Механизмами трансформации стеатоза в стеатогепатит являются: повышение продукции фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) жировой тканью, прогрессирующее увеличение концентрации СЖК, оказывающих прямое повреждающее действие на мембраны гепатоцитов, активация цитохрома P450, активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), накопление свободнорадикальных (реактивных) форм кислорода с развитием оксидативного стресса и образованием избыточного количества высокотоксичных ксенобиотиков. Результатом этих патологических реакций являются хроническое воспаление в виде НАСГ, стимуляция коллагенообразования и прогрессирование фиброза в печени. У 15–50% больных НАЖБП определяется фиброз печени, у части (по данным различных авторов — до 11%) имеется риск трансформации в ЦП. Описаны случаи формирования гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) на фоне НАЖБП [27].

По результатам исследования DIREG 2 (2014 г.) также было установлено, что наиболее распространенными факторами риска в популяции НАЖБП являются АГ, дислипидемия, гиперхолестеринемия и абдоминальное ожирение. По каждому фактору риска доля пациентов в популяции НАЖБП была выше, чем доля пациентов с этим же фактором риска во всей популяции пациентов, включенных в анализ. Совершенно очевидно, что НАЖБП является фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и определяет их исход в большей степени, чем исход заболеваний печени [28].

Кроме того, ожирение (особенно висцеральное) существенно отягощает течение токсического поражения печени, в т. ч. алкогольного генеза. По данным С. Hart et al. (2010), сочетание ожирения и злоупотребления алкоголем экспоненциально увеличивает риск смерти от заболевания печени по сравнению с непьющими или людьми с нормальным весом. У пациентов с нормальным весом, употребляю-

щих более 15 доз этанола в неделю, риск смерти от любой формы патологии печени выше в 3,16 раза (95% доверительный интервал (ДИ): 1,28–7,8), у пьющих с избыточным весом — в 7,01 (95% ДИ: 3,02–16,3), у пьющих пациентов с ожирением — в 18,9 (95% ДИ: 6,84–52,4) раза [29]. В исследовании В. Liu et al. (2010) показано, что ожирение активно потенцирует воспалительный каскад и особенно фатально увеличивает риск ЦП у женщин, употребляющих более 150 г этанола в неделю [30, 31].

Прослеживается общность звеньев патогенеза токсического (алкогольного и лекарственного) и метаболического (НАЖБП) поражения печени, заключающаяся в активации ПОЛ, окислительном стрессе, поражении фосфолипидов мембран митохондрий, нарушении системного и клеточного звеньев липидного обмена.

В основе развития жировой болезни печени (ЖБП) с ее последующими клинико-морфологическими проявлениями лежит формирование жировой дистрофии гепатоцитов как отражение нарушений в них липидного обмена в ответ на экзогенное и/или эндогенное воздействие токсических продуктов. Иницирующие факторы благодаря особым механизмам действия, зависящим непосредственно от токсического агента, способствуют увеличению содержания СЖК в гепатоцитах, снижению скорости их  $\beta$ -окисления в митохондриях, повышению продукции ТГ и холестерина [32–34]. По мере накопления жира печеночная клетка становится все более уязвимой и чувствительной к токсическим влияниям, теряя защитные свойства [35, 36]. В процессе активации окислительных реакций отмечается и чрезмерная мобилизация свободных ионов железа из ферритина, что увеличивает содержание гидроксильных радикалов [37]. Свободные радикалы запускают реакции ПОЛ, а также продукцию провоспалительных цитокинов, включая TNF- $\alpha$ , интерлейкин-6 и -8 [38–40]. Эти патологические реакции приводят к некрозу гепатоцитов и развитию воспалительной клеточной инфильтрации в портальных трактах и печеночных дольках [41, 42]. Оксидативный стресс, в свою очередь, активизирует и транскрипционный фактор, или ядерный фактор «каппа-би» (NF- $\kappa$ B), который индуцирует воспаление через синтез молекул клеточной адгезии, цитокинов и хемокинов. Происходит выделение реактивной формы кислорода, NO, цитокинов и эйкозаноидов [43, 44]. Гепатоциты уже с признаками стеатоза могут также и самостоятельно продуцировать прооксиданты, что обусловлено активацией CYP2E1- и CYP4A-зависимого окисления избытка жирных кислот, сопровождающегося повышенным образованием реактивных форм кислорода и формированием пула дикарбоксильных кислот, служащих субстратом для  $\beta$ -окисления [45, 46]. Таким образом, воспаление становится дополнительным источником прооксидантов в печени, что активизирует каскад реакций, приводящих к формированию стеатогепатита. Продукты ПОЛ, некроз гепатоцитов, провоспалительные цитокины TNF- $\alpha$ , интерлейкин-6 служат активаторами стеллатных (звездчатых) клеток, стимуляция которых сопровождается избыточной продукцией компонентов соединительной ткани с развитием перисинусоидального или перипортального фиброза, а при длительно текущем процессе — ЦП и ГЦК [47].

Таким образом, поражения печени различной этиологии происходят примерно в одной и той же последовательности, называемой «печеночный континуум», конечным звеном которого является ГЦК. Поэтому не только



эффективная терапия и меры профилактики развития самих ХДЗП, но и возможность продуктивно вмешаться в данный континуум в настоящее время являются одной из наиболее актуальных проблем современной гепатологии.

Несмотря на достижения последних лет в области клинической фармакологии, выбор тактики лечения для таких больных является трудной задачей. Так, до сих пор нет оптимального препарата, доказавшего свою эффективность при ЖБП по влиянию на все проявления заболевания: клинические, лабораторные и морфологические (а именно регрессию степени фиброза печени). Следует отдавать предпочтение лекарственным препаратам, эффективность и безопасность которых доказаны в экспериментальных и клинических исследованиях. Эти препараты должны способствовать уменьшению жировой инфильтрации печени, фиброза печени, восстановлению поврежденной мембраны гепатоцитов и защите органелл клетки, уменьшению оксидативного стресса и эндотоксин-опосредованного освобождения цитокинов.

Одним из таких препаратов является Метадоксил. Препарат Метадоксил был зарегистрирован в 1984 г. в Италии в *Laboratori Baldacci S.p.A.*, с тех пор применяется в 17 странах Европы, Азии, Америки. Метадоксил более 30 лет с успехом применяется в клинической практике. Действующим веществом Метадоксила является метадоксин. Метаболиты метадоксина в качестве коферментов участвуют в печеночном метаболизме углеводов, желчных кислот и аминокислот, увеличивают скорость утилизации этанола и ацетальдегида. Метадоксин является предшественником глутатиона, облегчает синтез аденозинтрифосфата (АТФ) через активацию пуринового синтеза и увеличение числа предшественников глицина и глутамината. Способствуя увеличению в тканях концентрации восстановленного активного глутатиона, который инактивирует сильнейший окислитель — пероксид водорода, Метадоксил является мощным антиоксидантом. Результатом действия препарата является уменьшение выраженности окислительного стресса вследствие блока реакций ПОЛ. В качестве антиоксиданта Метадоксил предотвращает разрушение клеточной мембраны и первичную структурную дегенерацию гепатоцита, а также нарушение его функций [48, 49].

Кроме того, этот препарат нормализует соотношения ненасыщенных и насыщенных жирных кислот, входящих в состав липидного слоя мембраны гепатоцита, что в свою очередь восстанавливает мембраны и функции гепатоцитов и митохондрий, усиливает процессы окисления жирных кислот в митохондриях печени, благодаря чему снижается уровень ТГ и холестерина, уменьшается степень жировой инфильтрации печени.

В ряде экспериментов показано, что Метадоксил способен оказывать антифибротический эффект. Он непосредственно предотвращает избыточный синтез коллагена в клетках Ито, вызванный воздействием ацетальдегида [50]. На модели фиброза печени у крыс, принимавших  $CCl_4$ , Метадоксил продемонстрировал антифибротический эффект в виде не только достоверного замедления воспаления и фиброзообразования, но и снижения экспрессии генов фибронектина и проколлагена [51]. Антинекротические и антифибротические свойства Метадоксила были также показаны на модели фиброза печени с применением лигатуры желчного протока, когда фиброзообразование в печени не связано с окислительной нагрузкой (как в  $CCl_4$ -модели) или воздействием алкоголя на печень. Кроме того, применение данного препарата приводило к сохранению запасов гликогена в печени [52].

По данным ряда исследований, Метадоксил обладает направленным спектром действия, оказывая эффект при алкогольных поражениях печени за счет ускорения метаболизма и выведения продуктов распада алкоголя. При АБП применение Метадоксила перорально 1500 мг/сут в течение 2-х мес. приводило к достоверному антицитолизическому и антихолестатическому эффектам, уменьшению выраженности степени жировой инфильтрации печени по данным УЗИ [53]. Обнадеживающие результаты Метадоксил показал и при лечении алкогольных гепатитов, когда на фоне комбинированной терапии препарат достоверно положительно влиял на динамику печеночной энцефалопатии и приводил к улучшению функции центральной нервной системы, что значительно снижало частоту развития печеночной комы и летальных исходов. Данный клинический эффект является уникальным и отсутствует у других гепатопротекторов [54–56]. Следует отметить, что препарат обладает прямым холинергическим действием на ЦНС, активирует холин- и ГАМК-эргические системы, повышая таким образом концентрацию ГАМК и ацетилхолина в синаптическом пространстве, что сопровождается антидепрессивным, психостимулирующим действием, влияя на вегетативную и неврологическую симптоматику в структуре алкогольного абстинентного синдрома [57]. По данным О.Н. Минушкина, на фоне применения Метадоксила отмечались улучшение выраженности симптомов нейропатии в соответствии со шкалой нейропатического симптоматического счета, уменьшение времени выполнения цифрового теста и рост показателей психического здоровья и других шкал опросника SF-36 [55]. Наиболее выраженное влияние препарат оказывает в первые 3 дня синдрома лишения при парентеральном капельном введении даже в минимальной дозе 300 мг в течение 3–5 дней [58].

Оказался успешным и опыт применения Метадоксила в качестве средства коррекции токсических нарушений функции печени, индуцированных действием цитостатиков у больных с многочисленными курсами химиотерапии [59]. Метадоксил не вызывает значимых побочных эффектов, не снижает противоопухолевое действие цитостатиков и не провоцирует другие токсические реакции, связанные с применением цитотоксических средств. Таким образом, применение Метадоксила в данной ситуации позволяет не только осуществить коррекцию нарушений функции печени (нормализацию функциональных печеночных проб) на фоне химиотерапии, но и получить возможность проведения противоопухолевой терапии в планируемых дозах и в необходимые сроки, от чего прежде всего зависит эффективность лечения онкологических больных.

По данным проф. Е.В. Головановой, у пациентов с неалкогольным стеатозом и стеатогепатитом на фоне терапии Метадоксолом (600 мг в/м в течение 10 дней; 500 мг 2 р./сут перорально в течение 80 дней) наблюдались выраженная регрессия клинических симптомов заболевания, снижение уровней АЛТ, АСТ и билирубина. Положительное воздействие отмечено и на уровни биохимических маркеров МС: глюкозы, общего холестерина, ТГ. Существенно важным явилось достоверное снижение индекса фиброза, определяемое по шкале Боначини. В исследовании, проведенном в ЦНИИ гастроэнтерологии в 2011–2012 гг., пациентам с НАЖБП получали Метадоксил в дозе 1500 мг/сут в течение 2-х мес. в качестве монотерапии. Были отмечены отчетливый гипополипидемический эффект (снижение уровня общего холестерина, ЛПНП, ТГ), а также сокращение размеров печени на 10 мм (130 мм против исходных 140 мм,

$p > 0,05$ ) по данным УЗИ и индекса фиброза с 1,5 до 1,33 кР ( $p > 0,05$ ) по данным транзиентной эластометрии [60].

Важными аспектами, повышающими комплаентность, являются хорошая переносимость препарата на всем протяжении лечения, отсутствие побочных эффектов и осложнений терапии.

Рекомендуемые схемы применения Метадоксила: 300–600 мг/сут при внутримышечном введении, 300–900 мг/сут внутривенно или 500 мг 2–3 р./сут перорально за 30 мин до еды (курс — не менее 90 дней).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные современной медицинской литературы свидетельствуют о наличии различных этиологических факторов повреждения печени. Токсический, лекарственный и дисметаболический генез поражения печени характеризуется общностью патогенетических звеньев для развития гепатопатий. Авторы считают, что моделью для унифицированной терапии пациентов с этиологически гетерогенными повреждениями печени является препарат Метадоксил, характеризующийся доказанным высоким профилем эффективности и безопасности.

## Литература

1. Всемирная организация здравоохранения: официальный сайт. Информационный бюллетень. 164. 2013 [Электронный ресурс] [Vsemirnaya organizatsiya zdavookhraneniya: ofitsial'nyy sayt. Informatsionnyy byulleten'. 164. 2013 (in Russian)]. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/ru> (дата обращения: 01.03.2018).
2. Самсонов А. А. Алкогольная болезнь печени и алкоголизм — две болезни и одна проблема // Медицинский совет. 2013. № 10. С. 38–41 [Samsonov A. A. Alkogol'naya bolezni' pecheni i alkogolizm — dve bolezni i odna problema // Meditsinskiy sovet. 2013. № 10. S. 38–41 (in Russian)].
3. Scagliioni F., Ciccia S., Marino M. et al. ASH and NASH // Dig Dis. 2011. Vol. 29 (2). P. 202–210.

4. Tomeno W., Yoneda M., Imajo K. et al. Emerging drugs for non-alcoholic steatohepatitis // Expert Opin Emerg Drugs. 2013. Vol. 18 (3). P. 279–290.
5. Bellentani S., Pozzato G., Saccoccio G. et al. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related disease in the general population: report from the Dionysos study // Gut. 1999. Vol. 44 (3). P. 874–880.
6. Liangpunsakul S. Clinical characteristics and mortality of hospitalized alcoholic hepatitis patients in the United States // J Clin Gastroenterol. 2011. Vol. 45. P. 714–719.
7. Rehm J., Mathers C., Popova S. et al. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol use disorders // Lancet. 2009. Vol. 373 (9682). P. 2223–2233.
8. Немцов А. В. Алкогольная история России: новейший период. М.: Либроком, 2009. 320 с. [Nemtsov A. V. Alkogol'naya istoriya Rossii: noveysiy period. M.: Librokom, 2009. 320 s. (in Russian)].
9. Хазанов А. И., Плюснин С. В., Белякин С. А. и др. Хроническая интоксикация алкоголем и заболевания печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2009. № 1. С. 43–52 [Khazanov A. I., Plyusnin S. V., Belyakin S. A. i dr. Khronicheskaya intoksikatsiya alkogolem i zabolevaniya pecheni // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. 2009. № 1. S. 43–52 (in Russian)].
10. Browning J. D., Szczepaniak L. S., Dobbins R. et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity // Hepatology. 2004. Vol. 40 (6). P. 1387–1395.
11. Винницкая Е. В., Киселева А. В. Алкогольная болезнь печени в практике терапевта // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2014. Т. 1 (7). С. 31–35 [Vinnitskaya Ye. V., Kiseleva A. V. Alkogol'naya bolezni' pecheni v praktike terapevta // Effektivnaya farmakoterapiya. Gastroenterologiya. 2014. T. 1 (7). S. 31–35 (in Russian)].
12. Bruha R., Dvorak K., Petrtyl J. Alcoholic liver disease // World J Hepatol. 2012. Vol. 4 (3). P. 81–90.
13. Маев И. В., Абдурахманов Д. Т., Андреев Д. Н., Дичева Д. Т. Алкогольная болезнь печени: современное состояние проблемы // Терапевтический архив. 2014. № 4. С. 108–116 [Mayev I. V., Abdurakhmanov D. T., Andreyev D. N., Dicheva D. T. Alkogol'naya bolezni' pecheni: sovremennoye sostoyaniye problemy // Terapevticheskiy arkhiv. 2014. № 4. S. 108–116 (in Russian)].
14. Трухан Д. И., Викторова И. А., Сафонов А. Д. Болезни печени. СПб.: Фолиант, 2010. 264 с. [Trukhan D. I., Viktorova I. A., Safonov A. D. Bolezni pecheni. SPb.: Foliant, 2010. 264 s. (in Russian)].
15. Балукова Е. В., Вологжанин Д. А., Смирнова А. С. Лекарственные поражения печени и поджелудочной железы. Учебное пособие для врачей. Информед, 2013. 50 с. [Balukova Ye. V., Vologzhanin D. A., Smirnova A. S. Lekarstvennyye porazheniya pecheni i podzheludochnoy zhelezy. Uchebnoye posobiye dlya vrachey. Informed, 2013. 50 s. (in Russian)].

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

# Анализ медицинской эффективности некоторых методов лечения ожирения

К. м. н. Т. П. Демичева

ФГБОУ ВО «Пермский ГМУ им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России

## РЕЗЮМЕ

В Российской Федерации 25% населения страдают ожирением. Частота распространенности ожирения по обращаемости населения в медицинские организации Пермского края за 20-летний период увеличилась в 4,3 раза. По материалам медицинских осмотров, каждый пятый пациент имел ожирение. При использовании разгрузочно-диетической терапии (РДТ) потеря массы тела при 7-дневном курсе составила  $4,8 \pm 0,16$  кг, при 10-дневном —  $7,1 \pm 0,27$  кг. Отмечено снижение АД, показателя гликированного гемоглобина, наблюдались снижение уровня трийодтиронина (Т3), которое могло привести к снижению интенсивности падения массы тела, снижение уровня инсулина и увеличение уровня кортизола. РДТ снижает гиперинсулинизм — главный гормональный фактор липогенеза. Значительное снижение массы тела подобно липэктомии, т. к. снижается депонирование таких гормонов, как прогестерон, Т3. Неслучайно после проведенного лечения у 40% тучных женщин, страдающих бесплодием, наступила беременность. При выполнении субмаксимальной физической нагрузки на велоэргометре пациенты затрачивали от 13 500 до 72 000 Дж, что эквивалентно сжиганию жира в количестве 0,35–1,86 г за процедуру. Проведенный опрос показал, что больные, будучи хорошо осведомлены о своем заболевании, не могут самостоятельно справиться с данной проблемой.

**Ключевые слова:** распространенность, ожирение, разгрузочно-диетическая терапия, субмаксимальная физическая нагрузка, социологический опрос.

**Для цитирования:** Демичева Т. П. Анализ медицинской эффективности некоторых методов лечения ожирения // PMЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 1(1). С. 40–43.

## ABSTRACT

## Analysis of medical efficacy of some methods of obesity treatment

Demicheva T.P.

Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner

In the Russian Federation 25% of the population have obesity. Over the twenty-year period the obesity prevalence rate in terms of the population's application to medical organizations in Perm Krai has increased by a factor of 4.3. According to medical examinations, every fifth patient had obesity. The use of calorie restriction diet (CRD) with a 7-day course resulted in the weight loss of  $4.8 \pm 0.16$  kg, with a 10-day course — of  $7.1 \pm 0.27$  kg. There was a decrease in blood pressure, glycated hemoglobin, there was a decrease in insulin levels and an increase in cortisol. RDT reduces hyperinsulinism - the main hormonal factor of lipogenesis. Massive weight loss is similar to lipectomy, because it decreases the deposition of such hormones as progesterone and T3. It is no accident that 40% of obese women with infertility had a pregnancy after the treatment. When the patients had submaximal physical exercises on a bicycle ergometer they spent 13500 to 72000 J, which was equivalent to «burning» fat in the amount of 0.35–1.86 g per procedure. The survey showed that patients, having a good knowledge of their disease, can not independently cope with their problem.

**Key words:** prevalence, obesity, calorie restriction diet, submaximal exercise, sociological survey.

**For citation:** Demicheva T.P. Analysis of medical efficacy of some methods of obesity treatment // RMJ. Medical Review. 2018. № 1(1). P. 40–43.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила ожирение и избыточный вес как патологическое или чрезмерное накопление жира, которое может негативно влиять на здоровье населения, и объявила эту патологию глобальной эпидемией [1]. Ожирение наряду с избыточной массой тела (ИМТ) нередко трактуют как корригируемый фактор риска в развитии таких заболеваний, как сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца. Популяционные исследования отечественных и зарубежных авторов показывают высокую частоту регистрации ожирения за последнюю четверть века [2, 3]. По оценкам ВОЗ, с 1980 г. число пациентов с ожирением во всем мире практически удвоилось. В Российской Федерации в настоящее время не менее 30% трудоспособного населения имеют избыточную массу тела, 25% страдают ожирением [4, 5]. Быстрый рост доли населения с ожирением существенно актуализирует проблему, в связи с чем важно иметь представление о распространенности, методах лечения и профилактики данной патологии.

**Цель работы:** анализ и оценка медицинской эффективности некоторых методов лечения ожирения.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для характеристики распространенности патологии в Пермском крае были использованы материалы официальной статистики и данные медицинских осмотров взрослого населения (10 074 человека). В работе дана характеристика клинических, метаболических и гормональных показателей до и после лечения 82 женщин (в возрасте от 18 до 43 лет) разгрузочно-диетической терапией (РДТ) и при субмаксимальной физической нагрузке на велоэргометре. 47,6% и 68,3% пациенток имели, соответственно, 1 и 2 степени ожирения. У обследованных в 57,0% случаев регистрировалась гипертоническая болезнь, в 23,8% — болезни органов дыхания, в 13,4% — хронический пиелонефрит, в 12,2% — нарушение толерантности к углеводам, 6,1% тучных женщин имели желчнокаменную болезнь, 4,9% — мочекаменную болезнь. В 32,4% случаев пациентки страдали бесплодием. В изучаемой группе гипертриглицеридемия выявлена у 41,5% больных. В 16,8% случаев отмечалась дислипидемия II А типа, в 4,6% — II В типа, в 11,8% — IV типа. Дру-

гая группа пациенток получала медикаментозную терапию — сибутрамин в дозе 10 мг в течение 6 мес. Средний возраст пациенток составил  $43 \pm 8$  лет. Визиты пациенток осуществлялись каждые 2 нед. на протяжении первых 3 мес. терапии, затем ежемесячно.

Критериями отмены препарата являлись снижение массы тела на 5% от исходных показателей через 3 мес. и повышение уровня АД на 10 мм рт. ст., частоты сердечных сокращений — на 10 уд./мин, зафиксированные на 2 визитах. В исследование не включались пациентки с неконтролируемой артериальной гипертензией, нарушениями ритма сердца, перенесенными острыми нарушениями мозгового кровообращения и инфарктом миокарда.

В поисках причин возникновения, развития и прогрессирования заболевания использованы результаты социологического опроса стационарных и амбулаторных больных.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Statistica 6,0 путем подсчета средней арифметической величины (M). Различия считались достоверными при значениях  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В 2016 г. частота распространенности ожирения по обращаемости населения в медицинские организации Пермского края составила 7,4 случая на 1000 населения. За 20-летний период рассматриваемый показатель увеличился в 4,3 раза. В большей степени эта тенденция проявлялась в последнем десятилетии.

Результаты осмотра, проводимого с участием автора, показали, что почти каждый пятый имел ожирение той или иной степени (183,3 на 1000 осмотренных). При практически одинаковом соотношении мужчин и женщин (53,8% мужчин и 46,2% женщин) показатели заболеваемости отличались — у женщин ожирение регистрировалось в 1,5 раза чаще, чем у мужчин (226,7 против 146,2 на 1000 осмотренных). С возрастом количество лиц, имеющих ожирение, увеличивалось. У мужчин показатель заболеваемости в возрастной группе от 20 до 60 лет вырос в 4 раза (в группе 20–29 лет он составил 49,7 на 1000 осмотренных, в группе 50–59 лет — 181,9), у женщин — в 2,5 раза (в этих группах — 124,2‰ и 316,1‰

соответственно). Следует отметить, что профессия существенно влияла на величину показателя. Ожирение было выявлено у каждого четвертого бухгалтера (264,5 на 1000 осмотренных). Такая же картина зарегистрирована у доярок. В меньшей степени этим заболеванием страдали телефонисты и трактористы (135,1 и 127,0 на 1000 осмотренных соответственно).

Кроме оценки распространенности ожирения медицинские осмотры дали представление о распространенности ИМТ. Данные о распространенности ИМТ по России разнообразны и нередко расходятся в оценках [6–8]. Частота регистрации ИМТ по данным медицинских осмотров составила 158,6 на 1000 осмотренных. ИМТ была отмечена у каждого шестого осмотренного мужчины и каждой седьмой женщины. Установлена прямая зависимость между уровнем заболеваемости и возрастом. Если у мужчин 20–29 лет частота ИМТ составила 118,5 на 1000 осмотренных, то в возрасте 60 лет и старше — 256,4, т. е. в 2,2 раза выше. Аналогично изменился этот коэффициент и у женщин (98,1 на 1000 осмотренных в группе 20–29 лет и 219,8 — в группе 50 лет и старше).

Лечение больных ожирением относится к числу наиболее сложных задач современной медицины. Нами проведен анализ разных методик лечения больных ожирением: РДТ, физическая нагрузка, медикаментозная терапия. Каждая из них имеет свои недостатки и преимущества. РДТ — метод лечения ожирения, известный давно, его противоречивая оценка во многом была связана с разной длительностью курса лечения. При использовании РДТ в наблюдаемой группе отмечалась потеря массы тела, которая при 7-дневном курсе составила  $4,8 \pm 0,16$  кг, при 10-дневном —  $7,1 \pm 0,27$  кг. Лечение в 95,1% больными субъективно переносилось хорошо. Редукция массы тела оказывала положительное влияние на репродуктивную функцию: у 70,0% опрошенных восстановился нарушенный менструальный цикл, у 40% тучных женщин, страдающих бесплодием, наступила беременность. У лиц с исходной артериальной гипертензией отмечено достоверное снижение АД. РДТ не вызывала анемию у больных ожирением. В ходе лечения показатель гликированного гемоглобина снижался с  $5,48 \pm 0,39\%$  до  $4,75 \pm 0,44\%$ , без появления гипогликемических состояний. По мнению Г.И. Бабенкова и соавт., несмотря на снижение продукции глюкозы, эугликемия и удовлетворение потребностей мозга в энергетических субстратах сохранялись потому, что при голодании мозг окисляет в качестве альтернативного субстрата кетоновые тела [9]. Во время голодания поддержание печеночной продукции глюкозы и эугликемия требуют прогрессивного нарастания глюконеогенеза печени. Повышается мобилизация жирных кислот из жировой ткани, что обеспечивает энергетическим материалом печень и мышцы. Окисление жирных кислот в печени приводит к кетогенезу и повышает уровень  $\beta$ -оксibuтирата в крови. Главным гормональным сигналом, обуславливающим повышение мобилизации аминокислот, стимуляцию глюконеогенеза, кетогенеза, служит снижение концентрации инсулина в плазме под воздействием РДТ. У 10% из обследованных женщин содержание в крови мочевины было выше нормы и в среднем составило  $9,7 \pm 0,58$  ммоль/л, а в процессе лечения показатель снизился до  $6,5 \pm 0,8$  ммоль/л ( $p < 0,005$ ). К концу лечения увеличилось число лиц с нормолипидемией с 71,6% до 89,6%. Лечебное голодание у тучных пациентов вызывало электролитный дисбаланс: гипокалиемию, гипокалигистию, сниже-

ние натрийуреза, что являлось следствием недостаточного поступления солей калия и натрия с пищей. По мнению В.М. Боголюбова и соавт. [10], влияние на уровень секреции калия оказывает состояние кислотно-щелочного равновесия. В частности, ацидоз приводит к уменьшению калийуреза. Сохранение концентрации натрия в плазме крови является своего рода компенсаторным механизмом, т. к., задерживаясь в кровеносном русле, он способствует сохранению объема циркулирующей крови. Электролитные нарушения, не сопровождающиеся клиническими проявлениями, могли явиться причиной появления у тучных женщин лейкоцитурии и протеинурии. Резко выраженной гипокалиемии (ниже 3,0 ммоль/л) не было, поэтому возможны были функциональные нарушения, но не деструктивные анатомические изменения. У 86,6% больных, имевших в анамнезе латентно текущую инфекцию мочевыводящих путей, на фоне лечения обнаруживались протеинурия и лейкоцитурия. У больных гастритом с повышенной секреторной функцией в восстановительном периоде РДТ при фиброгастроскопическом исследовании обнаруживались эрозии в пилорическом и антральном отделах желудка. Под влиянием РДТ наблюдалось появление T3-low-syndrom — снижение уровня T3 ( $1,53 \pm 0,1$  и  $0,98 \pm 0,1$  нмоль/л соответственно,  $p < 0,05$ ), которое могло привести к снижению интенсивности падения массы тела. Данные о снижении активности щитовидной железы были подтверждены клиническими проявлениями и результатами рефлексометрии (замедление времени ахиллова рефлекса до  $342 \pm 6,6$  мсек,  $p < 0,05$ ). У больных с гиперинсулинемией под воздействием РДТ отмечено снижение уровня инсулина с  $103,4 \pm 11$  до  $36,2 \pm 7,8$  пмоль/л ( $p < 0,001$ ) на 7-й день лечения и до  $66,7 \pm 14,5$  пмоль/л на 10-й день ( $p < 0,001$ ).

Исходная гиперкортизолемиа зарегистрирована у 74% больных, средний уровень кортизола в крови больных ожирением составил  $847 \pm 37,9$  нмоль/л. При проведении 7-дневного голодания достоверного изменения показателя не зарегистрировано. На 10-й день разгрузочного периода РДТ отмечен достоверный рост показателя до  $1029,3 \pm 50,5$  нмоль/л ( $p < 0,001$ ). Установлено, что чем выше исходная гиперкортизолемиа, тем меньше потеря массы тела. Голод для тучных следует рассматривать как стрессорный фактор, который может вызвать напряжение в системе гипоталамус — гипофиз — периферические эндокринные железы при 10-дневном и выше сроках голодания. Снижение минутного объема крови (МОК) и ударного объема (УО) под воздействием лечения связано с явлениями дегидратации, вызванной солевым дефицитом. Однако степень дегидратации невелика, в противном случае произошло бы набухание эритроцитов, что приводило к увеличению гематокрита и повышению вязкости крови. По нашим данным, эти величины в процессе РДТ не изменялись, т. е. ангидремии, характерной для дегидратации, не наступало. Снижение уровня инсулина способствовало снижению сердечного выброса. РДТ снижает гиперинсулинизм — главный гормональный фактор липогенеза.

Значительное снижение массы тела при РДТ подобно липэктомии, т. к. снижается депонирование таких гормонов, как прогестерон, T3. Неслучайно после проведенного лечения у многих пациенток восстанавливался менструальный цикл, ликвидировалось бесплодие. Сложность проблемы заключается в том, что, несмотря на меньшее депонирование тиреоидных гормонов в жировой ткани, выработка тиреоидных гормонов щитовидной желе-

зой уменьшается, усугубляется свойственный ожирению Т3-low-syndrom, что диктует проведение заместительной терапии в восстановительный период. Увеличение содержания кортизола в крови на фоне лечения может привести к росту массы тела после окончания курса лечебного голодания. Гиперкортизолемиа, в свою очередь, могла стать причиной появления эрозий у больных с ожирением и хроническим гиперацидным гастритом. Использование тиосульфата натрия в разгрузочный и восстановительный период не приводило к изменениям показателей МОК, увеличивался диурез. Тиосульфат натрия — антиоксидант, ингибитор свободнорадикальных процессов, способствует увеличению фонда эндогенного глутатиона, а это приводит к ускорению утилизации перекиси липидов, которые накапливаются у больных ожирением в процессе лечебного голодания.

Таким образом, проведение РДТ может быть использовано больными с ожирением в сочетании с артериальной гипертензией, нарушенной репродуктивной функцией, нарушенной толерантностью к углеводам. Хронический гастрит с повышенной секреторной активностью является противопоказанием для проведения РДТ у больных ожирением. Выполненное исследование показало возможности применять РДТ у больных ожирением и с учетом возможных осложнений осуществлять экспертный отбор на лечение.

Установлено, что при выполнении субмаксимальной физической нагрузки на велоэргометре затрачивалось от 13 500 до 72 000 Дж, что эквивалентно сжиганию жира в количестве 0,35–1,86 г за процедуру, т. е. одноразовая субмаксимальная физическая нагрузка не обладала значительным терапевтическим эффектом в отношении снижения массы у тучных пациентов.

В Российской Федерации в качестве медикаментозной терапии для лечения больных ожирением одобрены орлистат и сибутрамин, эффективность аффинно очищенных антител к каннабиноидному рецептору I типа изучена недостаточно [11]. Препарат центрального действия (сибутрамин) требует отбора на лечение, а препарат периферического действия (орлистат) эффективен при гипокалорийной диете.

Эффективность и безопасность орлистата изучались в процессе наблюдательных программ «Весна» и «ПримаВера» [12, 13]. Проведенное нами лечение сибутрамином в течение 6 мес. показало снижение массы тела у тучных людей на 11 кг. Из побочных эффектов отмечались сухость во рту, жажда. Ряд исследований показали, что снижение массы тела на фоне приема сибутрамина сопровождается уменьшением содержания в крови цитокинов, устранением эндотелиальной дисфункции, снижением уровня лептина, серотонина, грелина [14]. Опрос больных, страдающих ожирением, указал на связь обращений с «ухудшением самочувствия» (87%), что обусловлено наличием сопутствующей патологии. Мотивами обращения женщин к врачу были «стремление иметь красивую фигуру», «советы родственников», «наличие комплекса неполноценности». Опрошенные хорошо понимали важность режима питания (88%). В то же время на этом фоне больные ожирением пищу принимали редко и обильно (42,4%). Значительная часть больных не завтракала (60%), у 78,9% респондентов последний прием пищи приходился на ужин. Культура питания диктует необходимость знания каждым человеком своего веса в данный момент и его соотношения с нор-

мальной массой тела. Половина респондентов, имеющих избыточную массу тела или ожирение, не информированы о нормальной массе тела. По опросным данным, только 60% респондентов умели правильно определять свой вес. 17% занимались гимнастикой и в группах здоровья, а выходные дни, как правило, использовались для пассивного отдыха. Между тем 80% больных связывали увеличение массы тела с низкой физической активностью.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из представленных данных следует, что фактическая обращаемость населения по поводу ожирения к специалисту далека от истинной, о чем свидетельствуют материалы официальной статистики и медицинских осмотров. Распространенность ожирения нарастает быстрыми темпами. Анализ представленных методик лечения больных ожирением показал их недостатки и преимущества. Так, РДТ может быть использована как один из методов лечения при условии правильного отбора пациентов. Медикаментозная терапия также имеет определенные показания и противопоказания. Одноразовая субмаксимальная физическая нагрузка не обладает значительным терапевтическим эффектом в отношении снижения массы у тучных пациентов. Больные, имея хорошую осведомленность о своем заболевании, не могут самостоятельно справиться со своей проблемой. Назрела необходимость существенного изменения существующей системы гигиенического обучения и воспитания населения с выраженным акцентом на здоровый образ жизни, что отражено в «Стратегии развития медицинской науки в РФ на период к 2025 году».

## Литература

1. Preventing and Managing the Global Epidemic of Obesity. Report of a WHO Consultation on Obesity // Geneva: WHO Technical report Series; 1997. 894 p.
2. Ивлева А.Я., Бурков С.Г. Избыточный вес и ожирение — проблема медицинская, а не косметическая // Ожирение и метаболизм. 2010. № 3. С. 15–19 [Ivleva A.Ya., Burkov S.G. // Izbytochnyy ves i ozhireniye — problema meditsinskaya, a ne kosmeticheskaya // Ozhireniye i metabolism. 2010. № 3. S. 15–19 (in Russian)].
3. Borak J. Obesity and the workplace // Occup Med (Lond). 2011. Vol. 61. P. 220–222.
4. Мельниченко Г.А., Романцева Т.И. Ожирение: эпидемиология, классификация, патогенез, клиническая симптоматика и диагностика. М.: МИА, 2004. 456 с. [Mel'nichenko G.A., Romanceva T.I. Ozhireniye: ehpidemiologiya, klassifikatsiya, patogenez, klinicheskaya simptomatika i diagnostika. M.: MIA, 2004. 456 s. (in Russian)].
5. Fleming T., Robinson M., Thomson B. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // The Lancet. 2014. Vol. 384 (9945). P. 766–781.
6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А., Савельева Л.В. Ожирение в подростковом возрасте. Результаты Российского эпидемиологического исследования // Терапевтический архив. 2007. Т. 79. № 10. С. 28–32 [Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Butrova S.A., Savelyeva L.V. Ozhireniye v podrostkovom vozraste. Rezul'taty Rossiyskogo ehpidemiologicheskogo issledovaniya // Terapevticheskiy arkhiv. 2007. T. 79. № 10. S. 28–32 (in Russian)].
7. Шальнова С.А., Деев А.Д. Массы тела у мужчин и женщин (результаты обследования российской национальной представительной выборки населения) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. Т. 7. № 6. С. 60–63 [Shal'nova S.A., Deyev A.D. Massy tela u muzhchin i zhenshchin (rezul'taty obsledovaniya rossiyskoy natsional'noy predstavitel'noy vyborki naseleniya) // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2008. T. 7. № 6. S. 60–63 (in Russian)].
8. Бобров А.Е., Гегель Н.В., Гурова О.Ю. Особенности поведения больных с избыточной массой тела и ожирением // Альманах клинической медицины. 2016. № 32. С. 3–7 [Bobrov A.Ye., Gegel' N.V., Gurova O.YU. Osobennosti povedeniya bol'nykh s izbytochnoy massoy tela i ozhireniyem // Al'manakh klinicheskoy meditsiny. 2016. № 32. S. 3–7 (in Russian)].
9. Бабенков Г.И., Гурвич В.В., Заиров Г.К., Николаев Ю.С. Медико-биологические основы разгрузочно-диетической терапии психических больных. М., 1981. 117 с. [Babenkov G.I., Gurchich V.V., Zairov G.K., Nikolayev Yu.S. Mediko-biologicheskiye osnovy razgruzochno-diyeticheskoy terapii psikhicheskikh bol'nykh. M., 1981. 117 s. (in Russian)].

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

# Ожирение как причина поражения печени и сердечно-сосудистой системы. Механизмы и управление

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

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

## РЕЗЮМЕ

Эпидемическая распространенность ожирения во всем мире диктует необходимость проведения новых исследований для изучения механизмов развития, разработки новых подходов в обследовании и лечении таких пациентов. В связи с тем, что ожирение ассоциировано с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), патологией печени и другими коморбидными состояниями, современному врачу необходимо иметь широкое видение проблемы и проводить диагностический поиск и лечение в соответствии с этими представлениями. В последние годы большое количество исследований было направлено на расшифровку механизма инсулинорезистентности — ключевого механизма, приводящего к липотоксичности и развитию осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, в т. ч. фатальных. Понимание роли печени в развитии липотоксичности может помочь в разработке новых методов терапии. В статье разбираются взаимосвязь ожирения, неалкогольной жировой болезни печени и ССЗ и существующие и потенциальные методы управления этими патологическими состояниями.

**Ключевые слова:** ожирение, инсулинорезистентность, неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистые заболевания.

**Для цитирования:** Демидова Т. Ю., Грицкевич Е. Ю. Ожирение как причина поражения печени и сердечно-сосудистой системы. Механизмы и управление // PMЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 1(1). С. 44–48.

## ABSTRACT

**Obesity as a cause of damage to the liver and the cardiovascular system. Mechanisms and management**  
Demidova T. Yu., Gritskevich E. Yu.

*Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow*

*The epidemic prevalence of obesity throughout the world determines the need for new studies of its mechanisms, developing new approaches to the examination and treatment of such patients. Due to the fact that obesity is associated with cardiovascular diseases, liver injury and other comorbid conditions, currently doctors need to have a broad vision of the problem and establish diagnosis and choose treatment in accordance with these concepts. In recent years, a large number of studies have been aimed at reading the mechanism of insulin resistance — a key mechanism leading to lipotoxicity and the development of complications of the cardiovascular system, including fatal ones. Understanding the role of the liver in the development of lipotoxicity can be useful for the development of new therapies. The article deals with the relationship between obesity, non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases (CVD) and existing and potential methods for managing these pathological conditions.*

**Key words:** obesity, insulin resistance, non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular diseases.

**For citation:** Demidova T. Yu., Gritskevich E. Yu. Obesity as a cause of damage to the liver and the cardiovascular system. Mechanisms and management // RMJ. Medical Review. 2018. № 1(1). P. 44–48.

## ВВЕДЕНИЕ

Ожирение и ассоциированные с ним метаболические нарушения являются актуальной проблемой современной медицины, поскольку приводят к развитию целого ряда тяжелых заболеваний. В связи с этим пациент с ожирением может оказаться на приеме у врача любой специальности. Как правило, врач в этом случае столкнется с проблемой полиморбидности, т. е. ассоциированными заболеваниями у таких больных часто являются сахарный диабет 2-го типа (СД 2 типа), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), онкологические заболевания и пр. В настоящее время лидирующее место среди причин смертности в развитых и многих развивающихся странах занимают ССЗ, поэтому их

профилактика и лечение относятся к числу важнейших задач современной медицины. Показано, что ключевую роль в развитии факторов риска ССЗ (дислипидемии, артериальной гипертонии (АГ), нарушений углеводного обмена) играет абдоминальное ожирение, которое само, независимо от степени ожирения, является фактором риска развития СД 2 типа и ССЗ.

В последнее время также широко обсуждается роль НАЖБП как самостоятельного фактора риска ССЗ и триггерного фактора прогрессирования ожирения, нарушений углеводного обмена, сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности. Ожирение, СД 2 типа, НАЖБП представляют собой глобальную медицинскую проблему, имеющую характер пандемии и ассоциирован-

ную со значительно возрастающим риском заболеваемости и смертности. Изменение образа жизни посредством коррекции питания и расширения объема физических нагрузок в комплексе с фармакотерапией являются основой лечения ожирения и СД 2 типа. Однако до 60% пациентов не могут удерживать сниженную массу тела в течение 5 лет наблюдения. Основными причинами этого являются несоблюдение пациентами необходимых рекомендаций по питанию и нежелание менять годами и десятилетиями складывавшиеся стереотипы пищевого поведения [1, 2]. НАЖБП обычно развивается в рамках метаболического синдрома и в значительной мере ассоциирована с ожирением, инсулинорезистентностью (ИР), СД 2 типа, дислипидемией [3]. В группе пациентов с НАЖБП наблюдается повышение общей смертности по сравнению с общей популяцией, преимущественно связанное с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми факторами риска [4]. Современная концепция ожирения предполагает наличие единого механизма формирования нарушений вследствие нейрогуморальной дисрегуляции.

Рост распространенности ожирения в России коррелирует с мировыми данными, представленными в отчете Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в октябре 2017 г. [5]. В результате эпидемии ожирения и малоподвижного образа жизни увеличивается и распространенность НАЖБП. В недавнем мета-анализе было установлено, что глобальная распространенность НАЖБП составляет 25,24%, причем самые высокие показатели встречаются на Ближнем Востоке (32%) и в Южной Америке (31%), самые низкие — в Африке (14%) [6]. В Российской Федерации частота НАЖБП составляет 27%, что выводит ее на первое место среди заболеваний печени — 71,6% [7]. Связь ожирения, ССЗ и НАЖБП показана во многих работах, и задача современных исследователей заключается в поиске новых эффективных подходов в терапии данных заболеваний, поскольку найдены общие механизмы развития этих состояний.

Патогенез ожирения и заболеваний, с ним ассоциированных, имеет множество общих звеньев: ИР, изменение синтеза адипокинов, микробиота кишечника, генетические, эпигенетические факторы, особенности питания (рис. 1).

Длительное время исследовательские программы были направлены на расшифровку механизмов ИР как ключевого звена, ассоциированного с липотоксичностью и развитием осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС), в т. ч. фатальных. Липотоксичность может рассматриваться в качестве ведущего фактора НАЖБП. Доказано, что периферическая ИР и сопутствующая гиперинсулинемия приводят к АГ путем повышения реабсорбции натрия в проксимальных канальцах почек, формирования гиперволемии, повышения активности симпатической нервной системы, увеличения пролиферации гладкомышечных клеток и повышения общего периферического сопротивления сосудов [8]. Более того, гиперинсулинемия способствует усилению липолиза в жировой ткани с высвобождением повышенного количества свободных жирных кислот (СЖК), в то время как в печени снижается скорость их окисления. Повышенный приток СЖК к печени и недостаточное их окисление ведут к избыточному накоплению триглицеридов (ТГ) в гепатоцитах и секреции повышенного количества липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Изменение синтеза адипокинов, гепатокинов, дефицит энергии, накопление активных форм кислорода, активация перекисного окисления липидов с накоплением высокотоксичных продуктов, развитие окислительно-

го стресса приводят к гибели гепатоцитов по механизму апоптоза или некроза, развитию нейтрофильной воспалительной инфильтрации и фиброза печени.

В последнее время множество исследований посвящено роли микробиоты кишечника в развитии хронических заболеваний, в т. ч. ожирения, ССЗ, НАЖБП. На моделях животных был описан класс микробиоты, способствующий ожирению вследствие усвоения большего количества питательных веществ с пищей. Микробиота может влиять на усвоение энергии путем ферментации полисахаридов в короткоцепочечные ЖК (преимущественно ацетат, пропионат и бутират) и способствовать их абсорбции. Дисбиоз также может повышать активность липопротеидлипаз, увеличивая аккумуляцию ТГ в печени, уменьшая уровень холина и увеличивая уровень метиламина, изменять производство эндогенного алкоголя, что способствует развитию неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Проведенные работы свидетельствуют и о роли кишечной проницаемости, в т. ч. на фоне диеты с высоким содержанием жиров, фруктозы, и попадания грамотрицательных бактерий в кровоток, что активирует посредством TLR4-рецепторов иннантный (врожденный) иммунный ответ и приводит к развитию воспаления и активации продукции фиброзного матрикса [9].

Следует подчеркнуть, что особое внимание стали уделять роли желчных кислот — они больше не рассматриваются только в качестве детергентов, которые стимулируют желчевыведение и способствуют перевариванию жиров. В настоящее время они считаются сигнальными молекулами, которые действуют в печени и внепеченочно, регулируют метаболизм липидов и углеводов, участвуют в гомеостазе энергии, активируют или модулируют специфические рецепторы, в т. ч. рецепторы инсулина и витамина D, регулируют уровни холестерина и ТГ в плазме крови [10]. Современные представления о роли ИР и липотоксичности в патогенезе НАЖБП представлены на рисунке 2. Основными компонентами развития и прогрессирования заболевания являются диета, генетические факторы, ИР, ожирение и усиление липолиза, что приводит к липотоксичности, митохондриальной дисфункции, продукции свободных радикалов, активации аутофагии, апоптоза, воспаления и, в конечном счете, активации звездчатых клеток и фиброгенезу.

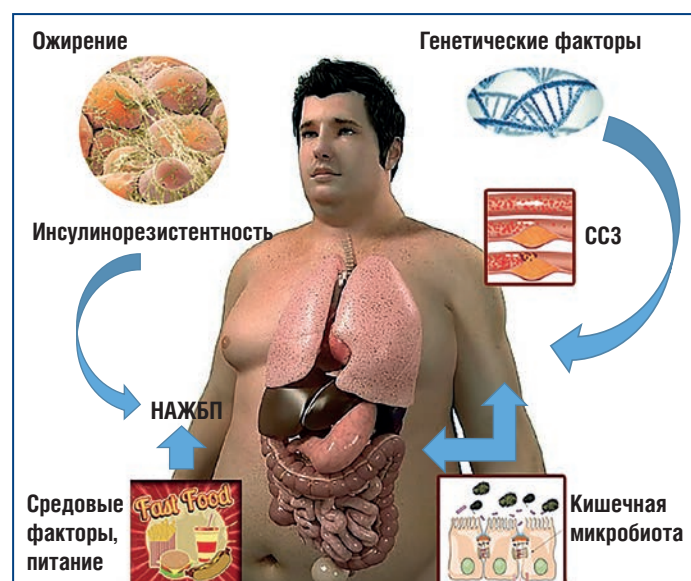


Рис. 1. Схема влияния ожирения на развитие ССЗ и НАЖБП

## ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ

Обследование пациентов с ожирением и коморбидной патологией со стороны ССС и печени необходимо осуществлять в соответствии с современными представлениями о патогенетических взаимосвязях и с учетом многообразия жалоб пациентов. Так, на первом этапе осмотра пациента с ожирением оцениваются выраженность и характер ожирения (абдоминальное, гиноидное или смешанное), что включает в себя измерение роста, веса, окружности талии, расчет индекса массы тела (ИМТ). Для анализа характера питания и пищевого поведения больному предлагают заполнять дневник питания с подробным учетом съеданной за день пищи. Большое значение имеет оценка физической активности пациента и психологического статуса. На втором этапе осмотр прежде всего направлен на поиск этиологических факторов и клинических последствий заболевания, проводится поиск вторичных причин ожирения (гипотиреоз, гиперкортицизм и др.). У женщин ожирение нередко сопровождается синдромом поликистозных яичников, олиго- и опсоменореей, нарушением репродуктивной функции. Однако наиболее часто ожирение ассоциировано с такими состояниями, как ИБС,

гипертоническая болезнь, атеросклероз, СД2, желчнокаменная болезнь, остеоартроз, нарушение пуринового обмена, венозная недостаточность [2]. К стандартам лабораторной диагностики относятся тесты на оценку:

- липидного спектра крови: общий холестерин, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ТГ;
- печеночных ферментов: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ),  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза (ГГТ);
- углеводного обмена: глюкоза крови натощак, HbA1c и оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ);
- пуринового обмена;
- функции почек;
- гормональных нарушений (пролактин, тиреотропный гормон, кортизол и др.);
- общего и ионизированного кальция, 25-гидрокситамина D (25 (ОН) D).

Инструментальная диагностика может сильно варьировать в зависимости от индивидуальных особенностей пациентов и включает как кардиологические обследования, так и оценку состояния печени. Чаще всего проводят УЗИ

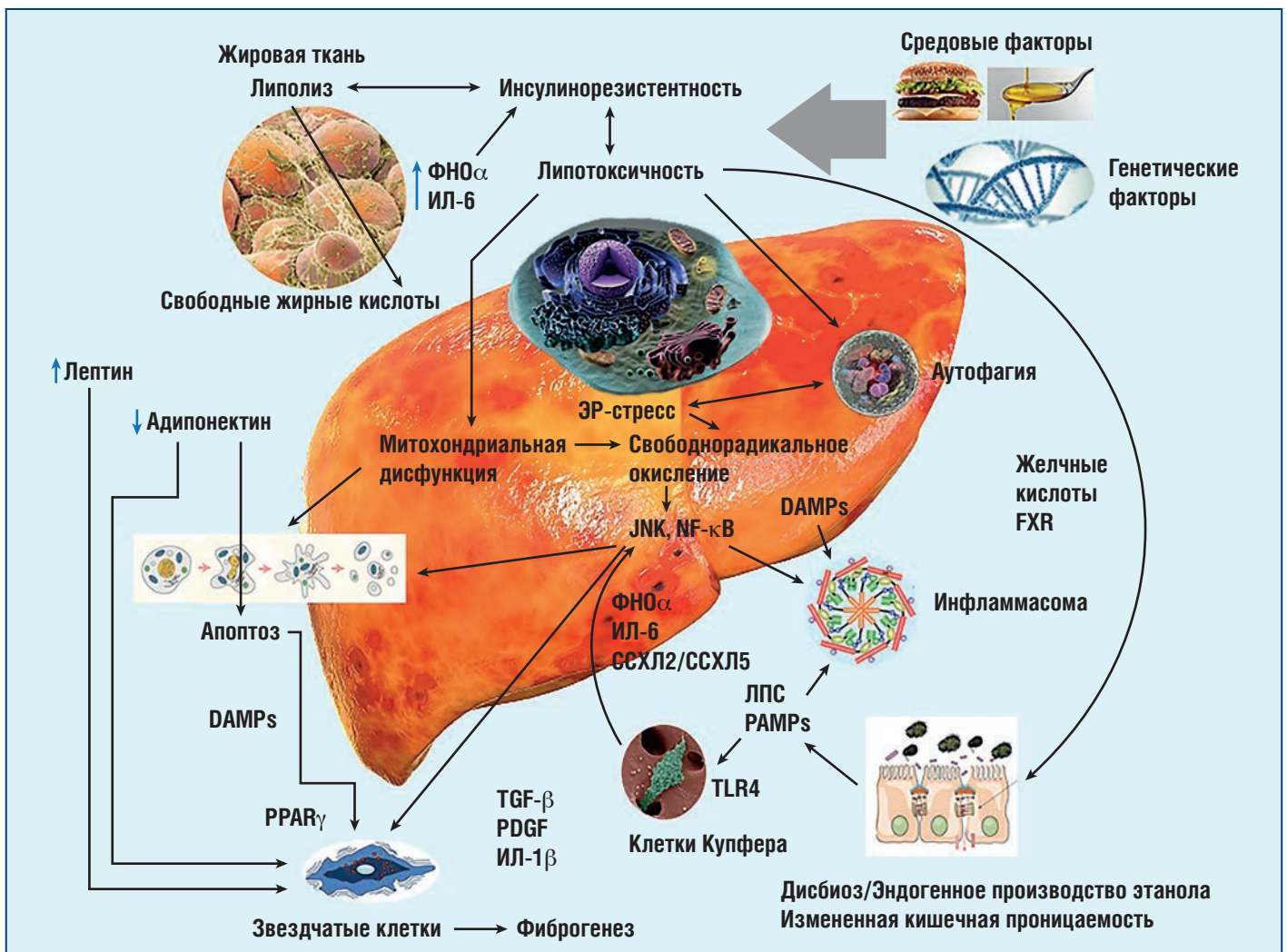


Рис. 2. Схематическое описание патогенеза НАЖБП (по J.P. Arab, 2018)

**Сокращения:** ССХЛ2/ССХЛ5 – С-С хемокиновые лиганды 2/5; DAMPs – ассоциированные с повреждением молекулярные фрагменты; ЭР – эндоплазматический ретикулум; СЖК – свободные жирные кислоты; FXR – фарнезоидный X-рецептор; ИЛ – интерлейкин; JNK – киназа; ЛПС – липополисахариды; NF-κB – ядерный фактор «каппа В»; PAMPs, PDGF – фактор роста тромбоцитов; PPAR – рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом; TGF-β – трансформирующий фактор роста β; TLR4 – Toll-подобный рецептор 4; ФНОα – фактор некроза опухоли α.



печени и желчевыводящих путей, а также применяют специфические инвазивные и неинвазивные методы диагностики НАЖБП.

К неинвазивным методам диагностики НАЖБП относятся:

- ♦ Тест ФиброМакс включает 5 не коррелирующих между собой биохимических показателей:  $\alpha$ -2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, ГТТ и общий билирубин, которые позволяют оценивать выраженность фиброза с помощью дискриминантной функции. С его помощью можно дифференцировать фиброз (F1–F3) от цирроза печени (F4).

- ♦ Тест ФиброМетр включает 5 показателей биохимического и клинического анализов крови:  $\alpha$ -2-макроглобулин, ГТТ, мочевины, протромбиновый индекс (%), тромбоциты, позволяющие оценивать выраженность фиброза с помощью дискриминантной функции. ФиброМетр позволяет дифференцировать умеренный фиброз (F1–F2) от выраженного фиброза (F3) и от цирроза печени (F4).

- ♦ Эластометрия проводится на аппарате FibroScan и позволяет судить об изменении эластических свойств печени на основании отраженных вибрационных импульсов и их последующего компьютерного анализа.

Инвазивным методом диагностики остается биопсия печени — современный «золотой стандарт» диагностики стеатоза, воспаления и стадии фиброза при НАЖБП.

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ, ОСНОВАННЫЕ НА ПАТОГЕНЕЗЕ ОЖИРЕНИЯ, НАЖБП, ССЗ

Поиск наиболее оптимальных терапевтических стратегий направлен на желание осуществлять максимально комплексную коррекцию патогенетических нарушений и связанных с ними клинических проявлений. Наиболее значимыми по распространенности, влиянию на качество и продолжительность жизни пациентов остаются ССЗ, СД 2 типа, НАЖБП. Основой всех терапевтических вмешательств при ожирении и ассоциированных с ним ССЗ и НАЖБП являются рекомендации по здоровому образу жизни, включающие гипокалорийное питание, физические упражнения, отказ от курения, качественный и продолжительный сон и др. Так, снижение веса показывает выраженные предпочтения как у пациентов с АГ и атеросклерозом, СД 2 типа, так и у пациентов с НАЖБП. Результаты мета-анализов свидетельствуют о корреляции уменьшения веса с уменьшением артериального давления, стеатоза и/или уровня сывороточных трансаминаз [11]. В методических рекомендациях Российского общества по изучению печени указано, что в отношении НАЖБП важен темп снижения массы тела: первоначально — на 10% и не более чем на 0,5–1,0 кг в неделю. Быстрое снижение веса может привести к прогрессированию стеатогепатита и другим нежелательным явлениям, в то же время снижение веса на 10% является облигатным условием для клинически значимого уменьшения и регресса некровоспалительных изменений в печени. Снижение веса на 4–14% ассоциировано со статистически значимым уменьшением содержания ТГ в гепатоцитах (35–81%), в 5 исследованиях показан гистологический эффект в виде уменьшения воспаления, в 2-х из них этот эффект статистически достоверен; в 1 исследовании показано статистически значимое уменьшение фиброза [12].

Выполнение регулярных адекватных физических упражнений приводит к улучшению гистологической картины

в печени при НАСГ даже без клинически значимого снижения веса, а также способствует уменьшению сывороточного уровня ХС [13].

**Влияние на инсулинорезистентность.** В исследованиях, начиная с UKPDS (британское проспективное исследование СД), оценивалась роль метформина в профилактике сердечно-сосудистой смертности [14, 15] в результате участия в процессах прекодиционирования миокарда, уменьшения апоптоза кардиомиоцитов во время ишемии, адаптации метаболизма кардиомиоцитов при ишемии, профилактики развития сердечной недостаточности, эндотелиальной дисфункции. Однако пока недостаточно данных для широкого использования метформина вне нарушений углеводного обмена. К сожалению, отдаленные результаты терапии метформином при НАСГ оказались неудовлетворительными в отношении воспалительных и фибротических изменений в печени, и в настоящее время метформин исключен из рекомендаций по лечению НАЖБП [16].

Известная группа лекарственных препаратов — фибраты, которые являются **агонистами рецепторов, активуемых пероксисомными пролифераторами (PPAR)** изоформы  $\alpha$ , не показали антифибротического действия при НАЖБП, однако в исследованиях 3 фазы двойные агонисты PPAR  $\alpha/\delta$  (элафибранор) показали противовоспалительный, антифибротический эффекты [17]. Агонист PPAR $\gamma$  тиазолидиндион пиоглитазон, а также **витамин E** в исследовании PIVENS показали уменьшение стеатоза, воспаления и показателей активности НАЖБП [18].

**Аналог ГПП-1** лираглутид в исследовании LEADER показал уменьшение частоты смертности от сердечно-сосудистых причин, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта среди пациентов с СД 2 типа по сравнению с таковой при применении плацебо [19]. Отмечено уменьшение уровня ХС ЛПНП при применении препарата. Исследование фазы 2 LEAN показало значимое улучшение состояния пациента с НАЖБП при применении лираглутида по сравнению с таковым при применении плацебо [20].

**Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП-4, фермента, который деградирует инкретины)** — ситаглиптин, видаглиптин, саксиглиптин, линаглиптин и алоглиптин — в исследованиях уменьшали стеатоз гепатоцитов и уменьшали синтез провоспалительных и профибротических цитокинов [21]. Было выявлено, что активность ДПП-4 неизменно возрастает при циррозе и НАСГ. Это увеличение коррелирует с прогнозом заболевания печени и с ИМТ [22]. В проспективном исследовании Iwasaki et al. [23] оценили действие ситаглиптина в дозе 50 мг/сут в течение 4 мес. у 30 пациентов с НАЖБП и СД 2 типа, сообщили о значительном улучшении как уровней HbA1c, так и ферментов печени через 4, 8, 12 и 16 нед. после начала лечения ситаглиптином и поэтому пришли к выводу, что ситаглиптин можно рассматривать как новый терапевтический агент для лечения НАЖБП. Необходимы дальнейшие исследования для оценки долгосрочного эффекта инкретин-направленной терапии в отношении НАЖБП.

Препараты, действие которых направлено на **снижение уровня липидов крови** — статины, доказанно эффективны в отношении сердечно-сосудистых событий и смертности. Их роль при НАЖБП еще оценивается. Это, возможно, обусловлено страхом перед гепатотоксичностью. Статины могут увеличивать уровень аминотрансфераз крови приблизительно у 1–3%

пациентов, однако лекарственное поражение печени при применении статинов наблюдается менее чем в 1 из 100 тыс. случаев. Post-hoc анализ крупнейших исследований (GREACE, IDEAL, ATTEMPT) показал, что статины безопасны даже у пациентов с компенсированным циррозом, кроме того, отмена статинов у пациентов с повышением уровня трансаминаз ассоциирована с ухудшением сердечно-сосудистых исходов [24, 25]. Пока недостаточно данных для оценки роли статинов при НАЖБП, однако в ретроспективных исследованиях отмечено снижение числа случаев гепатоцеллюлярной карциномы на 26% при использовании статинов [24].

Использование **омега-3 полиненасыщенных жирных кислот** ( $\omega$ -3 ПНЖК) — эйкозапентаеновой, докозагексаеновой и  $\alpha$ -линоленовой потенциально благоприятно у пациентов с ожирением, ССЗ и НАЖБП в связи с влиянием на метаболизм арахидоновой кислоты и, следовательно, воспалительный каскад. В исследованиях показано влияние на стеатоз, однако пока не продемонстрировано влияние на стеатогепатит и апоптоз [25, 26]. Подтверждение долгосрочного благоприятного эффекта пероральной лекарственной формы Эссенциале в лечении стеатоза печени было получено в 5 рандомизированных исследованиях с использованием объективной оценки исхода, где были получены положительные результаты [26–31]. Первое в России наблюдательное широкомасштабное многоцентровое исследование оценки практики назначения Эссенциале форте N LIDER, выполненное в соответствии с современными международными стандартами, показало высокую удовлетворенность клинической эффективностью терапии и хороший профиль безопасности Эссенциале форте N при использовании в рекомендованных дозах (1800 мг/сут) и режиме (по 2 капсулы 3 р./сут) до 12 нед. приема в условиях реальной практики [32].

В России также проведено рандомизированное проспективное слепое клиническое исследование [33], в которое были включены 215 пациентов с НАСГ и СД 2-го типа с неосложненным течением, который контролировался диетой и приемом метформина. Отмечены достоверное снижение активности АЛТ, АСТ, ГГТ и значительное улучшение эхоструктуры печени после 6 мес. терапии эссенциальными фосфолипидами (ЭФЛ), что перекликается с данными китайских исследователей, которые показали, что одновременное назначение ЭФЛ и метформина при сочетании НАЖБП и СД 2-го типа способствует нормализации активности аминотрансфераз, уменьшению выраженности гипертриглицеридемии и снижению уровня ЛПНП [34].

В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом 6-месячном исследовании, в котором приняли участие пациенты с жировой инфильтрацией печени в сочетании с СД 2-го типа, показано улучшение гистологической картины печени у пациентов, получавших ЭФЛ в дозе 1800 мг/сут (по 2 капсулы 3 р./сут) [27].

Согласно методическим рекомендациям Российского общества по изучению печени [9], в терапии НАЖБП используется также урсодезоксихолевая кислота (УДХК), поскольку доказано, что в дозе 30 мг/кг массы тела она приводит к достоверному снижению активности сывороточных трансаминаз, однако убедительных данных о положительном влиянии УДХК на некровоспалительные изменения и фиброз печени, а также на долгосрочный прогноз пациентов с НАЖБП не получено [35].

В настоящее время ведутся исследования, направленные на изучение роли модуляции рецепторов желчных кислот в лечении НАЖБП, в частности обетихолевой кислоты, являющейся агонистом рецепторов FXR (farnesoid X receptor — рецепторы X фарнезоидов, участвующие в механизмах ИР и воспаления). Разрабатываются методы лечения, целью которых являются борьба с прогрессированием фиброза (моноклональные антитела к ферментам, участвующим в биосинтезе соединительной ткани), ингибирование апоптоза [36, 37].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожирение и ассоциированные с ним ССЗ, поражение печени — это неуклонно растущая проблема во всем мире, однако, по мнению экспертов ВОЗ, избыточный вес и ожирение, а также связанные с ними неинфекционные болезни в значительной мере предотвратимы. Ключевыми патофизиологическими механизмами развития этих состояний являются ИР, липотоксичность, нарушения в питании, отклонения в микробиоте, генетические факторы, окислительный стресс, апоптоз, аутофагия, фиброгенез. В настоящее время ведутся исследования, направленные на расшифровку новых звеньев патогенеза и создание новых подходов к терапии. Уже сейчас понимание многообразия механизмов позволяет направить усилия в нескольких направлениях и добиваться целей в лечении столь социально и экономически значимых хронических заболеваний.

## Литература

1. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic, 1997 (Электронный ресурс). URL: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/63854>. Дата обращения: 06.03.2018.
2. Клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. МЗ РФ, Российская ассоциация эндокринологов, Российское общество бариатрических хирургов. 2016 [Klinicheskie rekomendacii po lecheniyu morbidnogo ozhireniya u vzroslih MZ RF. Rossiyskaya assotsiatsiya endokrinologov, Rossiyskoye obshchestvo bariatricheskikh khirurgov. 2016 (in Russian)] (Электронный ресурс). URL: [https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/klin\\_rek\\_mo\\_2016.pdf](https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/klin_rek_mo_2016.pdf). Дата обращения: 06.03.2018.
3. Eur. Assoc. Study Liver, Eur. Assoc. Study Diabetes, Eur. Assoc. Study Obes. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // J. Hepatol. 2016. Vol. 64. P. 1388–1402.
4. Vanni E., Marengo A., Mezzabotta L., Bugianesi E. Systemic complications of nonalcoholic fatty liver disease: when the liver is not an innocent bystander // Semin. Liver Dis. 2015. Vol. 35. P. 236–249.
5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017. С. 36–37 [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchia naseleniya RF v 2016 godu: Gosudarstvennyy doklad. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka, 2017. S. 36–37 (in Russian)].
6. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease - meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes // Hepatology. 2016. Vol. 64. P. 73–84.
7. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREGL 01903) // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол., колопроктол. 2014. Т. 24. № 4. С. 32–38 [Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epide miologicheskie osobennosti nealkogolnoy zhirovoy bolezny pecheny v Rossii (rezul'taty otкрытого mnogotsentrovogo prospektivnogo issledovaniya-nablyudeniya DIREGL 01903) // Ros. J gastroenterol gepatol koloproktol. 2014. T. 24. № 4. S. 32–38 (in Russian)].
8. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Целиковская А.Л. Ожирение и сердечно-сосудистые заболевания // Тер. Архив. 2001. № 8. С. 69–72 [Ametov A.S., Demidova T.Y., Celikovskaya A.L. Ozhirenie i serdechno-sosudistie zabolovanya // Ter. Arhiv. 2001. № 8. S. 69–72 (in Russian)].
9. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени / под ред. акад. РАН, профессора В.Т. Ивашкина. М., 2015. 32 с. [Diagnostika i lechenie nealkogolnoy zhirovoy bolezni pecheny / pod red. akad. RAN, prof. V.T. Ivashkina. M., 2015. 32 s. (in Russian)].

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

# СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ — ОСНОВНАЯ ПРИЧИНА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ СМЕРТИ ПАЦИЕНТОВ С НАЖБП<sup>1-3</sup>




**ЭССЕНЦИАЛЕ® ФОРТЕ Н  
ПОКАЗАН В ТЕРАПИИ  
НАЖБП<sup>4</sup>**



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Эссенциале® форте Н. Регистрационное удостоверение номер: П N 011496/01 от 28.06.16. Торговое название: Эссенциале® форте Н. Лекарственная форма: капсулы. Состав: в 1 капсуле содержится активный ингредиент: фосфолипиды из соевых бобов, содержащие 76% (3-*sn*-фосфатидил)-холина (синонимы: EPL, эссенциальные фосфолипиды) — 300 мг. Фармакотерапевтическая группа: гепатопротекторное средство. Код АТХ: A05C. Показания к применению: хронические гепатиты, цирроз печени, жировая дистрофия печени различной этиологии, токсические поражения печени, алкогольный гепатит, токсикоз беременности, профилактика рецидивов образования желчных камней, псориаз (в качестве средства вспомогательной терапии), радиационный синдром. Противопоказания: известная повышенная чувствительность к фосфатидилхолину или другим вспомогательным ингредиентам препарата. Детский возраст до 12 лет (отсутствие достаточной доказательной базы). Способ применения и дозы: по 2 капсулы 3 раза в день во время еды. Как правило, продолжительность приема неограничена. Побочные действия: желудочный дискомфорт, мягкий стул, диарея, кожные аллергические реакции. Для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

1. Bhatia L.S. et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? *European Heart Journal* (2012) 33, 1190–1200.
  2. Ballestri et al. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20(7): 1724-1745.
  3. N Chalasani, G Szabo. *Alcoholic and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Bench to Bedside*. 2016, Springer International Publishing. 372 p.
  4. Gundermann et al. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. *Clinical and Experimental Gastroenterology* 2016;9 105–117.
- \*Эссенциальные фосфолипиды помогают восстанавливать клетки печени (проверялось в экспериментальных исследованиях).  
\*\*Gundermann K.J. et al. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. *Pharmacol Rep*. 2011; 63(3): 643-659.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. SARU.PCH.17.04.0557

 Представительство  
АО «Санofi-авентис груп»  
Адрес: 125009, Москва, ул. Тверская, 22  
Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11  
[www.sanofi.ru](http://www.sanofi.ru)

# Купирование болевого синдрома — есть ли альтернатива НПВС?

Профессор А.В. Гаркави<sup>1</sup>, профессор Г.М. Кавалерский<sup>1</sup>, С.В. Терехин<sup>1</sup>, В.А. Мещеряков<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России  
(Сеченовский Университет), Москва

<sup>2</sup> ГБУЗ МО «Рузская районная больница»

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** разработать схему консервативной терапии при обострении остеоартроза для минимизации нежелательных эффектов от приема нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

**Материал и методы:** в исследование включены 358 пациентов (возраст — 31–82 года), страдающих остеоартрозом коленного сустава I–III степени в стадии обострения с болевым синдромом 48–83 балла по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа (n=96) принимала диклофенак 150 мг/сут; 2-я группа (n=52) — Траумель® С по 1 таблетке 3 р./сут; 3-я группа (n=209) получала комплексную терапию: диклофенак 100 мг/сут + Траумель® С (по 1 таблетке 3 р./сут). Длительность наблюдения — 1 мес. При снижении боли по шкале ВАШ до 15 баллов НПВС отменялись.

**Результаты и обсуждение:** в 1-й группе в 1-й день среднее значение болевого синдрома снизилось на 16,2 балла по ВАШ, к 3 сут — достигло 24,5 балла. НПВС отменены к 3 сут у 23 пациентов, к 4 сут — еще у 22, к 7 сут — у всех пациентов. Во 2-й группе снижение болевого синдрома происходило медленнее (в первые 3 сут — на 9,9 балла), к 4 и 5 сут — на 22 и 30,2 балла соответственно. К концу наблюдения средний показатель составил 8,6 балла. В 3-й группе в 1 сут отмечалось снижение боли на 17,3 балла. К 3 сут показатель был сопоставим с эффектом в 1-й группе, у 20 человек отменены НПВС. К 4 и 5 сут средние показатели боли в 3-й группе были меньше, чем в 1-й. К 6 сут НПВС отменены всем пациентам. Средняя суммарная доза НПВС составила в 1-й группе 492 мг, а в 3-й группе — 307 мг.

**Выводы:** совместный прием НПВС и препарата Траумель® С позволяет добиться быстрого и устойчивого терапевтического эффекта на фоне снижения суммарной дозы НПВС по сравнению с монотерапией в 1,6 раза.

**Ключевые слова:** остеоартроз, болевой синдром, визуальная аналоговая шкала (ВАШ), нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), Траумель® С.

**Для цитирования:** Гаркави А.В., Кавалерский Г.М., Терехин С.В., Мещеряков В.А. Купирование болевого синдрома — есть ли альтернатива НПВС? // PMЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 1(1). С. 50–53.

## ABSTRACT

**Pain relief — is there an alternative to NSAIDs?**

A.V. Garkavi<sup>1</sup>, G.M. Kavalerskiy<sup>1</sup>, S.V. Terekhin<sup>1</sup>, V.A. Meshcheryakov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sechenov University, Moscow

<sup>2</sup> Ruza District Hospital

**Aim:** to develop a scheme of conservative therapy of exacerbation of osteoarthritis to minimize the NSAIDs side effects.

**Patients and Methods:** 358 patients (age 31–82) with osteoarthritis of the knee joint of I–III degree in the acute stage with a pain syndrome of 48–83 points on a visual analogue scale (VAS) were included in the study. Patients were divided into 3 groups: group 1 (n = 96) received diclofenac 150 mg / day; group 2 (n = 52) received Traumeel S for 1 tablet 3 times a day; group 3 (n = 209) received a complex therapy: diclofenac 100 mg / day + Traumeel S (1 t x 3 times a day). The duration of observation was 1 month. With a decrease in pain up to 15 points on the VAS scale NSAIDs were cancelled.

**Results and Discussion:** in group 1 on the 1st day the average value of the pain syndrome decreased by 16.2 points by VAS, on the 3d day it reached 24.5 points. By the 3d day NSAIDs were canceled for 23 patients, by the 4th day — for 22 patients more, by the 7th day — for all the patients. In group 2, the pain syndrome decreased more slowly (by 9.9 points during the first 3 days), by the 4th and 5th days it decreased by 22 and 30.2 points, respectively. By the end of the observation, the average score was 8.6 points. In the third group: for the 1st day the pain decreased by 17.3 points. By the 3d day the value was comparable to the effect in group 1, NSAIDs were cancelled for 20 patients. By the 4th and 5th days the average pain value in group 3 was lower than in group 1. By the 6th day NSAIDs were cancelled for all the patients. The average total dose of NSAIDs was 492 mg in group 1, and 307 mg in group 3.

**Conclusions:** a combined treatment with NSAIDs and Traumeel S allows to achieve a rapid and stable therapeutic effect with reduction of the total dose of NSAIDs by a factor of 1.6 in comparison with monotherapy.

**Key words:** osteoarthritis, pain syndrome, visual analogue scale (VAS), non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), Traumeel S.

**For citation:** Garkavi A.V., Kavalerskiy G.M., Terekhin S.V., Meshcheryakov V.A. The informative value of diagnostic tests in urogenital tuberculosis screening // RMJ. Medical Review. 2018. № 1(1). P. 50–53.

**Б**оль и воспаление — постоянные и неотъемлемые проявления подавляющего большинства патологических состояний человеческого организма. При поражениях опорно-двигательной системы они обязательно имеют место как при острой травме, так и при хронических заболеваниях. Одно из самых распространенных в мире заболеваний опорно-двигательной системы — остеоартроз постоянно остается в центре внимания как ученых, так и практических врачей [1, 2]. Контингент пациентов, обращающихся за медицинской помощью по этому поводу, на рубеже XX и XXI вв. несколько изменился. Если раньше преобладание пациентов пожилого и старческого возраста было подавляющим (по некоторым оценкам, до 80% и более), то сегодня остеоартроз заметно «помолодел». Все чаще патологию суставов выявляют у лиц трудоспособного возраста, порой у совсем молодых [1, 3, 4]. Связано это, по-видимому, как с ростом физических (прежде всего спортивных) нагрузок, так и с существенно возросшими диагностическими возможностями современной медицины, когда диагноз остеоартроза удается верифицировать на самых ранних стадиях.

Так или иначе, проблема лечения остеоартроза в значительной степени приобретает сегодня не только медицинское, но и социально-экономическое значение ввиду того, что заболевание поражает существенную часть трудоспособного населения [5].

Авторы многочисленных публикаций, посвященных диагностике и лечению остеоартроза, в большинстве своем сходятся во мнении, что необходим комплексный подход, гармонично сочетающий несколько известных методов — как консервативных, так и оперативных. Однако при любой выбранной лечебной стратегии, вплоть до эндопротезирования, практически все пациенты принимают медикаменты, имеющие противовоспалительное и противоболевое действие [5–7].

В этом кроется большая опасность. Болевой синдром — обязательное проявление остеоартроза. В ряде случаев, особенно на сравнительно ранних стадиях развития патологического процесса, пациенты вообще не предъявляют никаких жалоб — только на боль. И именно болевые ощущения заставляют их начать лечение. Однако, к сожалению, медикаментозную терапию они часто назначают себе сами, черпая сведения из рекламных объявлений или получая советы знакомых. Самыми известными, распространенными и эффективными препаратами соответствующего действия являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Причем для пациентов при выборе лекарства его эффективность является абсолютно определяющим, а порой и единственным фактором. Задуматься о безопасности такого бесконтрольного лечения заставляют только признаки начавшихся осложнений. Для НПВС наиболее характерны осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (вплоть до язвенного кровотечения), однако описано их негативное воздействие и на другие органы и системы [8, 9].

По характеру своего действия НПВС отличаются своим влиянием (ингибированием) на циклооксигеназы. Самые быстродействующие и эффективные препараты (неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2) имеют и наибольшую опасность побочных эффектов, поэтому рекомендованная продолжительность курса лечения обычно не превышает 7–10 дней. У селективных ингибиторов ЦОГ-2 доступен более продолжительный курс (до 3 нед. и более), однако

их эффективность (и прежде всего — быстродействие) несколько ниже. Большинство пациентов этого не знают, что приводит к употреблению НПВС бесконтрольно и в течение длительного времени [8–11].

Можно сказать, что самолечение опасно всегда, и это правда. Однако даже врач, зная о возможных нежелательных эффектах приема НПВС, в большинстве случаев все-таки вынужден их назначать. К сожалению, НПВС до сих пор наиболее эффективны при обострении остеоартроза. Конечно, врач старается минимизировать побочные эффекты, выбирая селективные ингибиторы ЦОГ-2, назначая гастропротективные препараты для защиты слизистой желудочно-кишечного тракта от повреждения (ингибиторы протонной помпы) или пытаясь найти замену НПВС. Однако «защитники» все же не обеспечивают 100% защиты, а прочие препараты противовоспалительного и анальгетического действия (биологически активные добавки, хондропротекторы) не столь эффективны, особенно на фоне острого воспаления [2, 5, 8, 11].

В результате мы часто сталкиваемся, особенно у пожилых пациентов, имеющих многолетний анамнез, не с потенциальной опасностью осложнений, а с прямыми противопоказаниями к приему НПВС на фоне уже развившихся вследствие такого приема соматических заболеваний.

Положение становится безвыходным. Даже если определяют показания к оперативному лечению (артроскопия, хондропластика, остеотомия, эндопротезирование), пациент стремится в ожидании операции все же избавиться от постоянной боли или хотя бы снизить ее интенсивность. И в качестве альтернативы прибегают к внутрисуставному введению кортикостероидов. Это дает временное улучшение, но вместе с тем ведет к быстрому нарастанию деструктивных процессов в суставе [2, 5, 10].

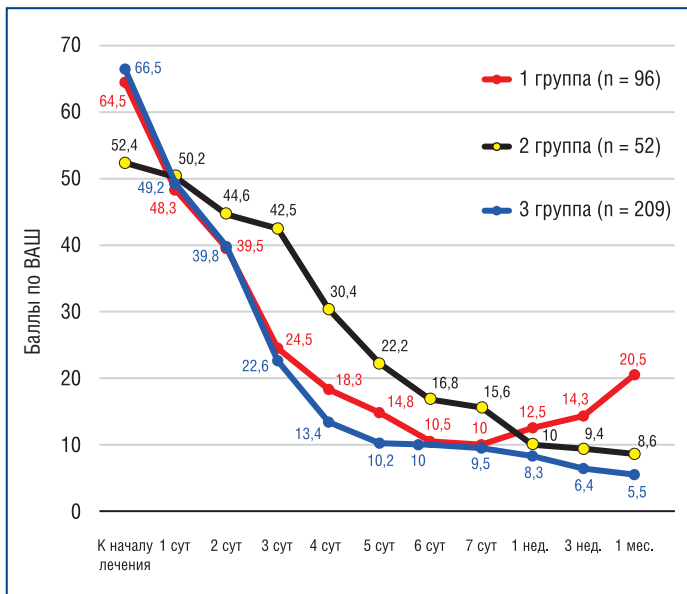
Таким образом, вопрос о том, есть ли приемлемая альтернатива приему НПВС при острой воспалительной реакции на фоне остеоартроза, представляет несомненный практический интерес.

**Целью** нашей работы было разработать схему консервативной терапии острой болевой и воспалительной реакции при остеоартрозе, позволяющую минимизировать нежелательные эффекты от приема НПВС.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 358 пациентов в возрасте от 31 до 82 лет (средний возраст — 56,8 года), страдающих остеоартрозом коленного сустава I–III степени тяжести по рентгенологической классификации Kellgren — Lawrence. Давность анамнеза составила от 2,5 до 18 лет. Для верификации диагноза всем были выполнены рентгенограммы в стандартных проекциях. Кроме рентгенограмм 196 пациентам (54,7%) выполнено МРТ-исследование, 98 (27,4%) — УЗИ, 35 (9,8%) — КТ. У всех патологический процесс был к началу лечения в стадии обострения, что сопровождалось болевым синдромом от 48 до 83 баллов по 100-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и выраженной дисфункцией.

Пациенты с IV степенью тяжести не вошли в наше исследование, т. к. у них остеоартроз сопровождался выраженными анатомическими деформациями костных структур, значительными нарушениями биомеханики ходьбы, что не позволяло объективно оценить эффект медикаментозной терапии. Им были определены показания к эндопротезированию.



**Рис. 1.** Динамика средних показателей болевого синдрома

Пациенты были разделены на 3 группы. В каждой группе с первого дня начинали проводить противовоспалительную терапию. Показанием для прекращения приема НПВС считали снижение болевого синдрома до 15 баллов по ВАШ, что соответствовало оценке «незначительная боль».

Помимо НПВС мы применяли препарат Траумель® С, противовоспалительное действие которого достаточно давно известно и описано в ряде публикаций, в т. ч. в материалах EULAR [12, 13]. Никакой другой терапии в этот период не проводили.

Пациентам 1-й группы (n=96) с первого дня назначали диклофенак (150 мг/сут) в капсулах с параллельным приемом препарата омепразол 40 мг/сут в качестве протектора.

Пациентам 2-й группы (n=52) с первого дня назначали Траумель® С по 1 таблетке 3 р./сут. С учетом его заведомо менее быстрого действия монотерапию с применением Траумеля С проводили пациентам с болевым синдромом, не превышающим 55 баллов по ВАШ.

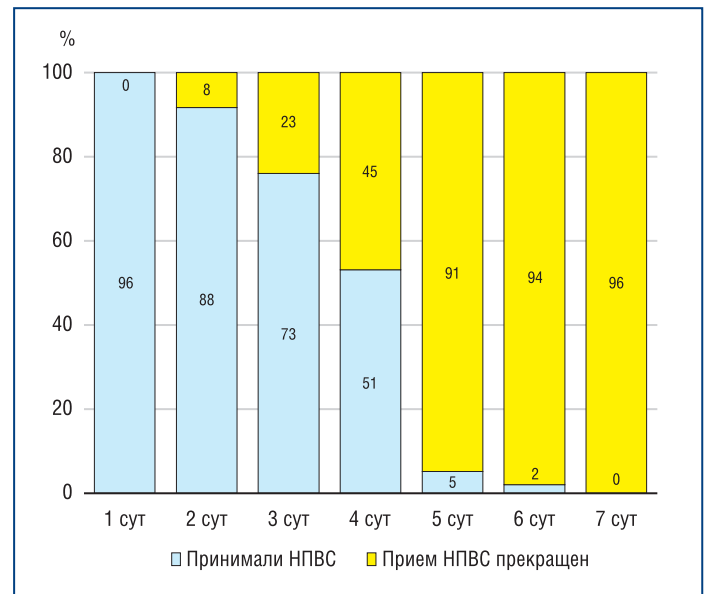
В 3-й группе (n=209) применяли комплексную терапию, сочетая диклофенак и Траумель® С. С первого дня назначали параллельно диклофенак (100 мг/сут) + омепразол (40 мг/сут) + Траумель® С (1 таблетка 3 р./сут). После снижения интенсивности болевого синдрома до 15 баллов по ВАШ оставляли только Траумель® С в дозировке 1 таблетка 2 р./сут, продолжая этот курс до 1 мес.

Наблюдение проводили в течение 1 мес., фиксируя уровень болевого синдрома по ВАШ: в первую неделю — ежедневно, далее — 1 раз в 5 дней. Фиксировали боль в различных ситуациях: после длительной неподвижности или сна («стартовая»), при нагрузке (ходьбе), в покое, а также ночные боли. В качестве контрольного показателя выбирали боль наибольшей интенсивности.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Во всех группах получена отчетливая положительная динамика, однако каждая группа имела свои особенности (рис. 1).

В 1-й группе в первый же день достигнуто существенное снижение среднего значения болевого синдрома



**Рис. 2.** Количество пациентов, принимавших НПВС, в 1-й группе наблюдения

(на 16,2 балла по ВАШ). Далее это снижение продолжилось такими же темпами. К 3 сут средний показатель составил 24,5 балла по ВАШ, причем 23 человека (24,0%) оценили боль ниже 15 баллов, в связи с чем прием НПВС был прекращен, однако наблюдение продолжено. К 4 сут боль ниже 15 баллов отмечена еще у 22 человек (всего 45 случаев, или 46,9%), и к 7 сут прием НПВС был отменен у всех пациентов (рис. 2).

В то же время после отмены НПВС боль у некоторых пациентов несколько возросла, что к концу 1 мес. наблюдения дало рост среднего показателя на 10,5 балла по сравнению с минимальным значением, зафиксированным на момент отмены препарата.

Во 2-й группе вначале снижение интенсивности болевого синдрома происходило значительно медленнее (в первые 3 сут — всего на 9,9 балла), однако с учетом того, что прием препарата Траумель® С продолжался в течение всего месяца наблюдения, боль все время продолжала уменьшаться. Значительное снижение интенсивности боли относительно начального уровня достигнуто только к 4 сут (на 22 балла) и 5 сут (на 30,2 балла). К концу наблюдения 35 пациентов (67,3%) вообще не ощущали боли, а средний показатель составил 8,6 балла (незначительная боль).

В 3-й группе при одновременном приеме препаратов проявился эффект каждого из них. Уже через сутки отмечено существенное снижение среднего показателя боли (на 17,3 балла). К 3 сут средний показатель был практически таким же, как в 1-й группе, а у 20 человек (9,6%) снижение интенсивности боли до отметки менее 15 баллов позволило прекратить прием НПВС. К 4 и 5 сут средние показатели боли в 3-й группе были меньше, чем в 1-й группе, соответственно на 4,9 и 4,6 балла, а количество пациентов, прекративших прием НПВС, составило соответственно 125 (59,8%) и 206 (98,6%). К 6 сут прием НПВС отменен у всех пациентов (рис. 3).

Оценивая достигнутый обезболивающий эффект в группах наблюдения, следует учесть, что изначально интенсивность боли во 2-й группе была существенно ниже, чем в 1-й и 3-й группах, т. к. при определении групп мы принимали во внимание более медленное действие препарата

Траумель® С. В связи с этим 2-я группа была сформирована из пациентов, имевших среднее значение болевого синдрома 52,4, тогда как в других группах оно составило 64,5 (1-я группа) и 66,5 (3-я группа).

Поэтому для того, чтобы получить более полное представление о сравнительной эффективности препаратов, мы в каждой группе проанализировали снижение интенсивности боли в процентном отношении к начальному уровню (рис. 4).

Сравнение показало, что монотерапия препаратом Траумель® С (2-я группа) в первые 3 сут имеет достаточно низкую эффективность, затем темп снижения боли увеличивается, но все равно существенно уступает аналогичным показателям в 1-й и 3-й группах, в которых пациенты получали НПВС (область А на рис. 4). В то же время в 1-й группе, где проводилась монотерапия с применением НПВС, после отмены препарата отмечен существенный рост среднего показателя боли, тогда как во 2-й и 3-й группах, где пациенты продолжали получать Траумель® С, боль продолжала уменьшаться (область Б на рис. 4).

При сравнении результатов лечения в 1-й и 3-й группах следует обратить внимание на суммарную дозу НПВС, которую получили пациенты. В 1-й группе суточная доза составила 150 мг, а в 3-й группе — 100 мг. Кроме того, в 1-й группе средняя продолжительность курса приема НПВС составила 3,3 дня, а в 3-й группе — 3,1 дня. Таким образом, средняя суммарная доза НПВС составила в 1-й группе 492 мг, а в 3-й группе — 307 мг, что в 1,6 раза меньше ( $p < 0,001$ ).

## Выводы:

1. Выраженный болевой синдром у пациентов с обострением гонартроза можно существенно снизить с помощью медикаментозной противовоспалительной терапии.
2. Пероральный прием НПВС — неселективных ингибиторов ЦОГ позволяет добиться выраженного положительного эффекта уже в первые сутки, однако длительный курс чреват развитием нежелательных побочных эффектов, а после отмены препарата отмечается некоторый регресс.
3. Пероральный прием препарата Траумель® С в первые 3 сут обладает меньшей эффективностью, однако

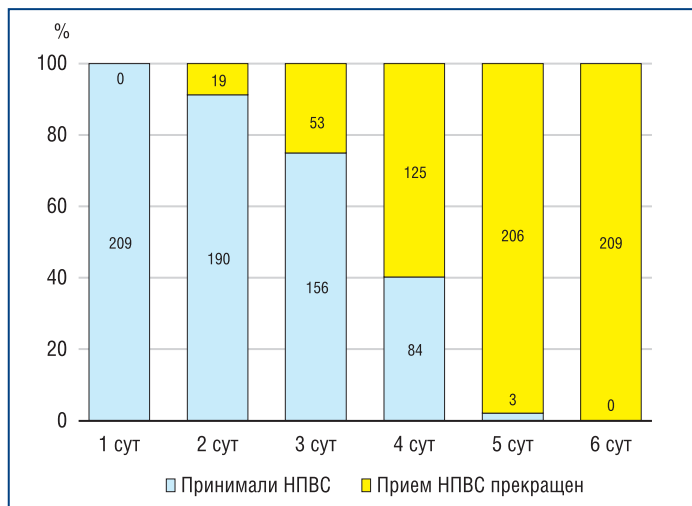


Рис. 3. Количество пациентов, принимавших НПВС, в 3-й группе наблюдения

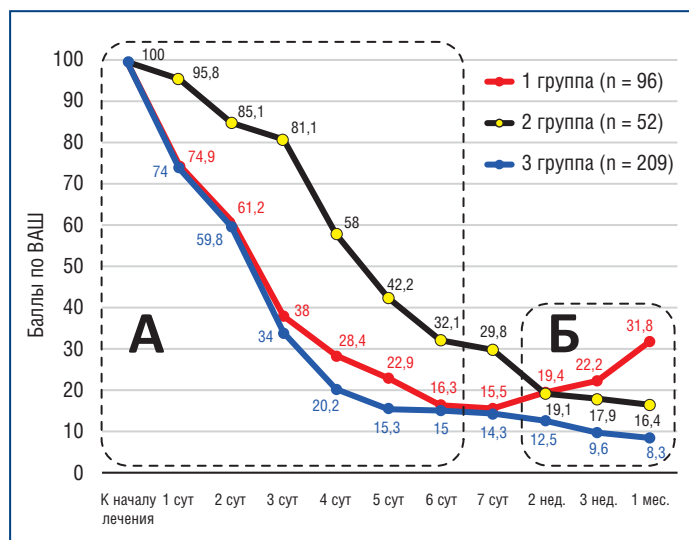


Рис. 4. Динамика средних показателей болевого синдрома

в дальнейшем темп снижения интенсивности боли возрастает, она продолжает уменьшаться на протяжении всего времени приема препарата.

4. Одновременный прием НПВС и Траумеля С позволяет сочетать вышеописанные эффекты и добиться лучших результатов, чем при монотерапии, снизив при этом дозу НПВС в 1,6 раза ( $p < 0,001$ ).

## Литература

1. Миронов С.П., Омеляненко Н.П., Орлецкий А.К. и др. Остеоартроз: современное состояние проблемы (аналитический обзор) // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2001. № 2. С. 96–99 [Mironov S.P., Omel'janenko N.P., Orleckij A.K. i dr. Osteoartroz: sovremennoe sostojanie problemy (analiticheskij obzor) // Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova. 2001. № 2. С. 96–99 (in Russian)].
2. Пихлак А.Э., Гаркави А.В., Логачев В.А., Терешенков В.П. Остеоартроз: клиника, диагностика, лечение. Учебное пособие для врачей. М.: ИД «Медпрактика-М», 2013. 144 с. [Pikhlak A.E., Garkavi A.V., Logachev V.A., Tereshenkov V.P. Osteoartroz: klinika, diagnostika, lecheniye. Uchebnoye posobiye dlya vrachey. M.: ID «Medpraktika-M», 2013. 144 s. (in Russian)].
3. Harrysson O.L., Robertsson O., Nayfeh F. Higher cumulative revision rate of knee arthroplasties in younger patients with osteoarthritis // Clin.Orthop. 2008. Vol. 421. P. 162–168.
4. National Joint Registry (United Kingdom) — 8th Annual report. 2011. 70 p.
5. Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. Клинические подходы к лечению остеоартроза // Русский медицинский журнал. 2006. Т. 14. № 6 (258). С. 450–453 [Aleksееva L.I., Zajceva E.M. Klinicheskie podhody k lecheniju osteoartroza // Russkij medicinskij zhurnal. 2006. T. 14. № 6 (258). S. 450–453 (in Russian)].
6. Багирова Г.Г., Майко О.Ю. Остеоартроз: эпидемиология, клиника, диагностика, лечение. М.: Арнебия, 2005. 224 с. [Bagirova G.G., Majko O.Ju. Osteoartroz: jepidemiologija, klinika, diagnostika, lechenie. M.: Arnebija, 2005. 224 s. (in Russian)].
7. Носков С.М. Консервативное лечение остеоартроза. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 208 с. [Noskov S.M. Konservativnoe lechenie osteoartroza. M.: GjeOTAR-Media, 2012. 208 s. (in Russian)].
8. Каратеев А.Е. Гастроудоденальная безопасность селективных ингибиторов циклооксигеназы-2: проверка практикой // Терапевтический архив. 2005. № 5. С. 69–72 [Karateev A.E. Gastroduodenal'naja bezopasnost' selektivnyh ingibitorov ciklooksigenazy-2: proverka praktikoj // Terapevticheskij arhiv. 2005. № 5. С. 69–72 (in Russian)].
9. Коршунов Н.И., Ершова О.Б. Современные подходы к фармакотерапии остеоартроза // Consilium medicum. 2006. № 2. С. 34–38 [Korshunov N.I., Ershova O.B. Sovremennye podhody k farmakoterapii osteoartroza // Consilium medicum. 2006. № 2. С. 34–38 (in Russian)].
10. Лила А.М. Современная фармакотерапия остеоартроза // Terra medica. 2005. № 1 (37). С. 3–9 [Lila A.M. Sovremennaja farmakoterapija osteoartroza // Terra medica. 2005. № 1 (37). S. 3–9 (in Russian)].
11. Ding C. Do NSAID affect the progression of osteoarthritis? // Inflammation. 2002. Vol. 26 (3). P. 139–142.
12. Lozada C., del Rio E., Reitberg D.P. et al. Risk benefit of co-administered Traumeel® (Tr14) and Zeel® (Ze14) intra-articular (IA) injections in patients with moderate-to-severe pain associated with OA of the knee (OAK) (THU0441) // Ann. Rheum. Dis. 2015. Vol. 74. Suppl. 2. P. 4268.
13. St. Laurent III G., Seilheimer B., Tackett M. et al. Deep sequencing transcriptome analysis of the effect of Traumeel versus diclofenac therapeutic action in wound healing // Ann Rheum Dis. 2017. Vol. 76. Suppl. 2. P. 202.

# Опыт таргетной терапии болевой химиоиндуцированной полиневропатии у пациентов со злокачественными новообразованиями

Профессор Д.М. Меркулова<sup>1,2</sup>, Д.С. Лезина<sup>1,2</sup>, д.м.н. Ю.А. Меркулов<sup>2</sup>, А.А. Григорян<sup>1,2</sup>, П.А. Чернова<sup>2</sup>, А.М. Магомедова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

<sup>2</sup> Неврологический центр им. Б.М. Гехта ДЗ ОАО «РЖД», Москва

## РЕЗЮМЕ

Злокачественные новообразования, по данным Всемирной организации здравоохранения 2012 г., входят в десятку ведущих причин смерти людей, являясь неинфекционной пандемией. Достижения в области онкологии на сегодняшний день позволяют добиться большого увеличения эффективности лечения за счет успешных оперативных вмешательств, лучевой, химиотерапии и т. д. Вместе с тем увеличение продолжительности жизни нередко сопровождается нарастанием инвалидизации, одним из аспектов которой является болевой синдром, существенно ухудшающий качество жизни пациентов. При этом подчеркнуто, что химиотерапевтические лекарственные вещества, обладая противоопухолевым действием, оказывают нейротоксическое влияние на периферические нервы, приводя к развитию химиоиндуцированной токсико-лекарственной полиневропатии (ПНП).

В работе проведен альгологический скрининг у больных с впервые выявленными злокачественными новообразованиями, дана оценка использования прегабалина в качестве превентивной патогенетической терапии болевой ПНП у онкологических пациентов на различных стадиях химиотерапевтического лечения.

**Ключевые слова:** нейропатическая боль, химиоиндуцированная полиневропатия, болевая полиневропатия, прегабалин.

**Для цитирования:** Меркулова Д.М., Лезина Д.С., Меркулов Ю.А. и др. Опыт таргетной терапии болевой химиоиндуцированной полиневропатии у пациентов со злокачественными новообразованиями // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 1(1). С. 54–56.

## ABSTRACT

The experience of targeted therapy of chemoinduced pain polyneuropathy in patients with malignant tumors

Merkulova D.M.<sup>1,2</sup>, Lezina D.S.<sup>1,2</sup>, Merkulov Yu.A.<sup>2</sup>, Grigoryan A.A.<sup>1,2</sup>, Chernova P.A.<sup>2</sup>, Magomedova A.M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sechenov University, Moscow

<sup>2</sup> Neurological Center named after B.M. Gekht of Department of Health of JSC «Russian Railways», Moscow

According to the World Health Organization in 2012, malignant tumors are among the top ten leading causes of human deaths, being a noninfectious pandemic disease. Current advances in the oncology allow to achieve a large increase in the effectiveness of treatment due to successful surgical interventions, radiation and chemotherapy, etc. At the same time, the increase in life expectancy is often accompanied by the growth of disability, one of the aspects of which is the pain syndrome, which substantially worsens the quality of life of patients. It is emphasized that chemotherapeutic drugs, having antitumor effect, have a neurotoxic effect on the peripheral nerves, leading to the development of chemoinduced toxic drug-induced polyneuropathy (PNP). The paper presents the algological screening in patients with newly diagnosed malignant tumors and the evaluation of the use of pregabalin as a preventive pathogenetic therapy of pain polyneuropathy in cancer patients at various stages of chemotherapeutic treatment.

**Key words:** neuropathic pain, chemoinduced polyneuropathy, pain polyneuropathy, pregabalin.

**For citation:** Merkulova D.M., Lezina D.S., Merkulov Yu.A. The experience of targeted therapy of chemoinduced pain polyneuropathy in patients with malignant tumors // RMJ. Medical Review. 2018. № 1(1). P. 54–56.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2015 г. в мире было выявлено более 14 млн случаев злокачественных новообразований (ЗНО) [1].

Боль у пациентов со ЗНО является одной из приоритетных проблем здравоохранения. Несмотря на то, что проблемой боли у онкологических больных занимаются на протяжении десятка лет, точных данных о распро-

страненности болевого синдрома у пациентов со ЗНО нет. По результатам систематического анализа распространенности боли у онкологических больных за 40 лет, проведенного van den Beuken-van Everdingen et al., боль отмечалась у 24–73% пациентов, находившихся на активной противоопухолевой терапии, у 58–86% пациентов с запущенными стадиями онкологического процесса,



у 21–46% пациентов, вылечивших рак или находящихся в ремиссии [2].

В последнее время уделяется особое внимание выделению нейропатического синдрома в структуре болевых расстройств у пациентов со ЗНО [3,4]. Нейропатическая боль у онкологических больных может возникнуть в результате механической компрессии нервов и/или сплетения опухоли, но чаще всего обусловлена развитием паранеопластической и химиоиндуцированной токсико-лекарственной полиневропатии (ПНП) [5–9].

Значительную работу по изучению эпидемиологии нейропатической боли у пациентов со ЗНО провели в Корее S.Y. Oh et al., проанализировав результаты опросников 2003 пациентов: нейропатический болевой синдром отмечался у 36% пациентов, при этом наиболее часто боль имела у пациентов, получавших химиотерапию (ХТ), — в 92,5% случаев, в то время как у пациентов, не получавших ХТ, — в 7,5% случаев [10].

Химиотерапевтические лекарственные вещества широко используются в онкологической практике, обладая таргетным противоопухолевым действием. Вместе с тем известно, что в результате применения ХТ возникает токсическая периферическая ПНП. Химиотерапевтическими препаратами, обладающими наибольшим нейротоксическим действием, являются: соли на основе платины (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин), алкалоиды барвинка (винбластин, винкристин) и таксаны (паклитаксел), а также новые вещества, такие как бортезомиб и леналидомид [11,12].

Случаи развития невропатии, вызванной ХТ, по данным Sh.Wolf et al., варьировали от 30 до 40% [12]. Вместе с тем по результатам обследования 4179 пациентов M. Seretny химиоиндуцированная ПНП была выявлена в 48% случаев, при этом в первые месяцы — у 68,1% пациентов, через 3 мес. после окончания лечения — у 60%, через 6 мес. и позже — у 30% [13].

Нейротоксичность химиотерапевтических препаратов обусловлена различными механизмами [14]: токсическим воздействием на сами волокна нерва и тела нейрональных клеток, особенно на ганглии задних корешков, влиянием на аксональный транспорт, а также на выработку миелина. Наиболее изученным является патогенез развития токсической ПНП в результате повреждения тубулина, что приводит к нарушению архитектоники аксонов, вызывая аксонопатию [15].

Химиотерапевтические препараты вызывают структурное повреждение периферических нервов как в тонких (температурная и болевая), так и в толстых (вибрационная и проприоцептивная чувствительность) нервных волокнах [16]. Самыми первыми симптомами являются чувствительные нарушения в виде парестезий и дизестезий, локализованных в пальцах рук и ног, которые затем распространяются проксимально в верхние и нижние конечности по типу «перчаток» и «носков» [17].

Поскольку ПНП приводит к ухудшению качества жизни, инвалидизации и служит ограничением продолжения ХТ, прогнозы по выживаемости таких пациентов ухудшаются. В связи с этим очень важное значение приобретает назначение адекватной обезболивающей терапии. Для лечения боли у онкологических больных руководствуются «лестницей обезболивания» ВОЗ (1989). Рекомендуемая методика основана на ступенчатом применении разных анальгетиков. На 1-й ступени, при слабой и средней интенсивности боли, рекомендовано использовать несте-

роидные противовоспалительные средства (НПВС), при их неэффективности назначают препараты 2-й ступени — слабые опиоиды в сочетании с НПВС, а при недостаточном эффекте такого лечения или усилении болевого синдрома переходят на 3-ю ступень, используя сильные опиоиды [18].

В последние годы большое внимание уделяется оценке характеристик болевого синдрома с выделением опицецептивного, нейропатического, психогенного или смешанного типов боли с целью адекватного назначения таргетной обезболивающей терапии.

В работе Г.Р. Абузаровой и соавт. доказано, что необходимо выделение больных с нейропатическим болевым синдромом из общей массы хронических болевых синдромов на начальном этапе лечения для проведения специальной патогенетической терапии (с использованием прегабалина и габапентина), что позволит достичь эффективного обезболивания [3].

В клинических рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) для лечения раковой боли, опубликованных С.I. Ripamonti et al., для терапии нейропатической боли рекомендовано использование ко-анальгетиков: антидепрессантов или противосудорожных препаратов [19]. Использование опиоидов в сочетании с ко-анальгетиками оказалось эффективней в отношении обезболивания у пациентов с нейропатической болью, а также позволило уменьшить их побочное действие [20].

Прегабалин показал хорошую эффективность при лечении нейропатической боли, обусловленной диабетической ПНП, постгерпетической невралгией. Механизм его действия заключается в способности связываться с дополнительной субъединицей ( $\alpha 2$ - $\delta$ -протеин) потенциалзависимых кальциевых каналов в ЦНС, что приводит к снижению центральной сенситизации.

В связи с этим мы предприняли попытку использовать прегабалин в качестве превентивной патогенетической терапии болевой ПНП на фоне проведения ХТ.

Нами было обследовано 96 пациентов с различными локализациями и стадиями ЗНО, из них 22 пациента в рандомизированном порядке получали прегабалин по 150 мг 2 р./сут на всем протяжении ХТ в качестве превентивной терапии.

Оценка болевого синдрома проводилась по опросникам для выявления нейропатической боли (DN4, PainDetect). Для диагностики психологических аспектов боли у онкологических пациентов использовались шкала оценки личностной и реактивной тревоги Спилбергера, а также шкала оценки депрессии Бека, оценка качества жизни проводилась по опроснику Pain disability index. При клинико-неврологическом осмотре проводилась оценка в баллах (0–3) кожных покровов, гиперкератоза, сухожильных рефлексов, мышечной слабости, поверхностной чувствительности. Электронейромиографическое исследование (стимуляционная ЭНМГ) проводилось по стандартным методикам обследования моторной и сенсорной порции срединного нерва, малоберцового и икроножного нервов.

При вегетативном тестировании использовали поворотный стол и прибор «ВНС-Микро».

## Результаты

Мы сопоставили группу, получавшую прегабалин, и группу контроля по характеристикам болевого синдрома (DN4, PainDetect), реактивной и личностной тревоги Спилбергера, депрессии по опроснику Бека, качества жизни (PDI) и продолжительности сна в часах. Пациенты обеих групп

**Таблица 1.** Сопоставление характеристик болевого синдрома в зависимости от приема прегабалина у пациентов до начала химиотерапии

Характеристика боли	Статистическая достоверность (p)
DN4	0,36
PainDetect	0,6
Реактивная тревога (по Спилбергеру)	0,07
Личностная тревога (по Спилбергеру)	0,3
Оценка депрессии по Беку	0,07
Качество жизни (PDI)	0,62
Продолжительность сна	0,24

**Таблица 2.** Сопоставление характеристик болевого синдрома в зависимости от приема прегабалина у пациентов на 4-м курсе химиотерапии

Характеристика боли	Статистическая достоверность (p)
DN4	0,71
PainDetect	0,46
Реактивная тревога (по Спилбергеру)	0,2
Личностная тревога (по Спилбергеру)	0,15
Оценка депрессии по Беку	0,07
Качество жизни (PDI)	0,9
Продолжительность сна	0,56

**Таблица 3.** Сопоставление характеристик болевого синдрома в зависимости от приема прегабалина у пациентов на 6–7-м курсах химиотерапии

Характеристика боли	Группа контроля	Группа, получающая прегабалин	Статистическая достоверность (p)
DN4	4,9±1,6	2,6±1,8	0*
PainDetect	12,1±5,5	5,06±4,3	0*
Реактивная тревога (по Спилбергеру)	49,2±8,2	45,5±5,9	0,09
Личностная тревога (по Спилбергеру)	49,6±11,8	52,6±6,7	0,48
Оценка депрессии по Беку	9,05±5,6	4,0±2,9	0*
Качество жизни (PDI)	15,6±11,6	8,8±10,7	0,02*
Продолжительность сна	4,5±0,6	5,3±0,6	0*

\* – статистическая достоверность  $p < 0,05$ .**Таблица 4.** Сопоставление клинико-неврологических показателей в зависимости от приема прегабалина у пациентов на 4-м и 6–7-м курсах химиотерапии

Клинические показатели	Статистическая достоверность (p)	
	на 4-м курсе ХТ	на 6–7-м курсах ХТ
Онемение	0,76	0,14
Сухость кожи	0,08	0,65
Гиперкератоз	0,07	0,27
Сухожильные рефлексы	0,87	0,38
Мышечная слабость	0,64	0,51
Чувствительность	0,5	0,95

исходно не имели статистически значимых различий ( $p=0,07–0,62$ ) при сопоставлении методом статистического анализа с использованием критерия Манна — Уитни. Результаты сравнения приведены в таблице 1.

При повторном сравнении на 4-м курсе ХТ обе группы по-прежнему не имели статистически значимых различий по характеристикам боли ( $p=0,07–0,90$ ). Результаты сравнения приведены в таблице 2.

Далее мы сопоставили сравниваемые группы по характеристикам болевого синдрома на 6–7-м курсах ХТ и получили статистически значимые различия по характеристикам болевого синдрома ( $p=0,00–0,02$ ).

В группе, получавшей прегабалин на 6–7-м курсах ХТ, отмечалось статистически значимо меньшая выраженность болевого синдрома по DN4 ( $2,6±1,8$  балла вместо  $4,9±1,6$ ) и PainDetect ( $5,06±4,3$  балла вместо  $12,1±5,5$ ;  $p < 0,05$ ). При этом уменьшение выраженности болевого синдрома сопровождалось статистически значимым улучшением качества жизни пациентов до  $8,8±10,7$  балла по опроснику PDI, нормализацией сна ( $p < 0,05$ ) и снижением уровня депрессии по опроснику Бека до  $4,0±2,9$  балла ( $p < 0,05$ ). Вместе с тем различий уровней реактивной и личностной тревоги по опроснику Спилбергера не отмечалось ( $p=0,09–0,48$ ). Результаты сопоставления представлены в таблице 3.

При сопоставлении методом статистического анализа с использованием критерия Манна — Уитни клинико-неврологических показателей (наличие онемения, сухость кожи, гиперкератоз, сухожильные рефлексы, мышечная слабость, температурная и болевая чувствительность), оцененных в баллах, у пациентов, получавших прегабалин, и группы контроля на 4-м курсе ХТ статистически значимых различий не выявлено ( $p=0,07–0,87$ ). При сопоставлении данных показателей на 6–7-м курсах ХТ также не выявлено статистически значимых различий между группами ( $p=0,14–0,95$ ). Результаты сопоставления обеих групп на 4-м и 6–7-м курсах ХТ представлены в таблице 4.

Между группами сравнения также не было статистических различий по электронейромиографическим и вегетативным показателям на всем протяжении лечения ( $p=0,071–0,733$  и  $p=0,090–0,950$  соответственно).

## Выводы

Таким образом, попытка превентивного назначения прегабалина подтвердила свою эффективность в отношении сдерживания интенсивности и психологических аспектов нейропатической боли на фоне продолжительной ХТ.

У пациентов со ЗНО, получающих ХТ, с наличием начальных дескрипторов нейропатической боли, рекомендовано использовать прегабалин по 150 мг 2 р./сут в качестве симптоматической терапии, при необходимости — с титрованием дозы на всем протяжении курса ХТ.

## Литература

- ВОЗ. Рак. Информационный бюллетень № 297 [VOZ. Rak. Informacionnyj bjulleten'. № 297 (in Russian)] (Электронный источник). URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/ru>. Дата обращения 12.03.2018.
- Van den Beuken-van Everdingen M.H., de Rijke J.M., Kessels A.G. et al. Prevalence of pain in patients with cancer: A systematic review of the past 40 years // Ann.Oncol. 2007. Vol. 18(9). P. 1437–1449.
- Абузарова Г.Р., Дарьялова С.Л., Сарманаева Р.Р. Нейропатическая боль в онкологии // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2013. № 4. С. 67–71 [Abuzarova G.R., Dar'jalova S.L., Sarmanaeva R.R. Nejpaticeskaja bol' v onkologii // Onkologija. Zhurnal im. P.A. Gercena. 2013. № 4. С. 67–71 (in Russian)].

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

# Оздоровительное значение ходьбы как метода профилактики заболеваний и увеличения продолжительности жизни человека

Профессор А.В. Смоленский<sup>1</sup>, к.м.н. Н.В. Капустина<sup>2</sup>, к.м.н. Н.Н. Хафизов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Российский государственный университет физической культуры, спорта, молодежи и туризма», Москва

<sup>2</sup> 12-й лечебно-диагностический центр Минобороны России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Научно-технический прогресс ведет к снижению двигательной активности человека, что приводит к росту числа заболеваний, связанных с гипокинезией. Возникающий дефицит двигательной активности можно компенсировать за счет естественного способа физической активности – ходьбы. Занятия ходьбой доступны каждому человеку независимо от возраста, условий проживания. Ходьба – наиболее распространенный вид локомоций, целью которого является передвижение тела, является сила мышц. Дозированная ходьба – самое распространенное средство профилактической и восстановительной медицины. Умеренная физическая активность в виде дозированной ходьбы способствует профилактике многих заболеваний. Она положительно влияет на течение кардиореспираторных заболеваний, иммунитет, состояние желудочно-кишечного тракта и опорно-двигательного аппарата, снижает риск возникновения онкологических заболеваний, улучшает качество и продолжительность жизни. Согласно рекомендациям, лица в возрасте до 20 лет должны иметь регулярные аэробные нагрузки в среднем 4 раза в неделю и не менее 30 мин. В разработанной ВОЗ стратегии в отношении сохранения активности в преклонном возрасте ставится задача достижения наивысшего уровня здоровья и благополучия пожилых людей и людей преклонного возраста путем повышения ежедневной двигательной активности.

**Ключевые слова:** физическая активность, ходьба, локомоция, профилактика заболеваний, старение, продолжительность жизни.

**Для цитирования:** Смоленский А.В., Капустина Н.В., Хафизов Н.Н. Оздоровительное значение ходьбы как метода профилактики заболеваний и увеличения продолжительности жизни человека // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 1(1). С. 57–61.

## ABSTRACT

Health-improving significance of walking as a method of preventing diseases and increasing a human life expectancy

Smolenskiy A.V.<sup>1</sup>, Kapustina N.V.<sup>2</sup>, Hafizov N.N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Russian State University of Physical culture, Sports, Youth and Tourism, Moscow

<sup>2</sup> City clinic № 12 of the Medical diagnostic center of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Moscow

Scientific and technological progress leads to a decrease in the human motor activity, which results in an increase of the number of diseases associated with hypokinesia. The resulting lack of motor activity can be compensated by the natural way of physical activity – walking. Walking is available to everyone regardless of age, and living conditions. Walking is the most common kind of locomotion, the purpose of which is the movement of a person. Walking involves the whole musculoskeletal system of a person, and the main forces that ensure the movement of the body is the strength of the muscles. Dosed walking is the most common means of preventive and restorative medicine. Moderate physical activity in the form of dosed walking performs a preventive function against many diseases. It has a positive impact on the course of cardiorespiratory diseases, immunity, the state of the gastrointestinal tract and the musculoskeletal system, reduces the risk of oncological diseases, improves the quality and expectancy of life. According to the guidelines, persons under the age of 20 years should experience regular aerobic activities for at least 30 minutes 4 times a week in average. The WHO policy of retaining the activity in old age sets the goal of achieving the highest level of health and well-being of the old and elderly people by increasing their daily motor activity.

**Keywords:** physical activity, walking, locomotion, disease prevention, aging, life expectancy.

**For citation:** Smolenskiy A.V., Kapustina N.V., Hafizov N.N. Health-improving significance of walking as a method of preventing diseases and increasing a human life expectancy // RMJ. Medical Review. 2018. № 1(1). P. 57–61.

Научно-технический прогресс, развитие дистанционных технологий, повышение благосостояния в обществе неуклонно ведет к снижению двигательной активности человека. В современном обществе с развитием Интернета больше нет необходимости преодолевать большие расстояния для решения многих социальных, трудовых и бытовых вопросов и проблем. Развитие транс-

портной системы в крупных городах, а также наличие автомобиля практически в каждой семье свело к минимуму необходимость ходить пешком. В сложившихся условиях, несомненно, эти факторы имеют положительное значение, т. к. позволяют экономить время при его хроническом недостатке. Но у каждой медали, как известно, две стороны. Снижение двигательной активности приводит к неуклон-

ному росту числа заболеваний, связанных с гипокинезией. Избыточная масса тела, нарушения опорно-двигательного аппарата – это лишь некоторые проблемы в состоянии здоровья, возникающие в школьном возрасте и напрямую связанные с недостаточно и нерационально организованной двигательной деятельностью детей. Детское ожирение, являющееся фактором высокого риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), является общепризнанной медицинской проблемой. По данным В.А. Петерковой и О.В. Ремизова, в Российской Федерации ожирением страдают в среднем 5,5% детей, проживающих в сельской местности, и 8,5% живущих в городе [1]. Подростки с ожирением, становясь взрослыми, сохраняют избыточную массу в 50–70% случаев. С возрастом, как следствие, происходит прогрессирование имеющихся заболеваний. Избыточная масса тела приводит к развитию заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем, патологических процессов в позвоночнике, к функциональным нарушениям внутренних органов. Так, нарушения ССС выявляются в среднем у 60% молодых людей. По результатам исследований, по состоянию здоровья 40–45% студентов занимаются в специальной медицинской группе здоровья [2, 3].

По данным ВОЗ, физическая инертность является основной причиной примерно 30% случаев ишемической болезни сердца, 27% случаев диабета и повышает риск развития случаев рака молочной железы и толстой кишки на 21–25% [4].

Низкой двигательной активности способствует и отсутствие в семье приверженности здоровому образу жизни. По данным японских исследователей, максимальная физическая активность наблюдается в возрасте 30–39 лет и составляет у мужчин 8240 шагов в день, у женщин – 7233. Далее, с возрастом, происходит снижение мотивации к двигательной активности в силу психологических причин, а также в связи с ухудшением состояния здоровья, наблюдается снижение локомоторной активности в среднем на 700 шагов на каждые 10 лет жизни [5]. Таким образом, в сложившихся социально-бытовых условиях возникает необходимость в дополнительных занятиях физической культурой.

В настоящее время в городах достаточно широко развита сеть фитнес-центров, тренажерных залов и других спортивных сооружений, позволяющих реализовать потребность в занятиях физкультурой и спортом. Но и это не решает проблемы низкой двигательной активности, т. к. зачастую услуги фитнес-центров стоят недешево или недостаток времени делает невозможным их посещение. Возникающий дефицит двигательной активности можно компенсировать за счет такого естественного способа физической активности, как ходьба. Ходьба является самым простым видом физической культуры, доступным каждому человеку независимо от возраста и условий проживания. Ходьба не требует какой-либо специальной экипировки, условий, материально-технического оснащения и финансовых затрат, а в сочетании с природными факторами (солнце, свежий воздух) полезное влияние ходьбы лишь усиливается. Как известно, в условиях страховой медицины происходит переоценка существующих методов профилактики заболеваний не только с точки зрения их клинической эффективности, но и с учетом экономических факторов [6]. Так, анализ клинико-экономической эффективности методик длительных физических тренировок у больных с сердечно-сосудистой патологией выявил, что оптимальный показатель «затраты – эффективность» имеют физические тренировки ходьбой в произвольном темпе [7, 8].

## БИОМЕХАНИКА И ЭНЕРГООБЕСПЕЧЕНИЕ ХОДЬБЫ

Для более полного понимания ходьбы как акта двигательного действия необходимо рассмотреть ее с точки зрения динамической анатомии и биомеханики, а механизм энергообеспечения при ходьбе и ее влияние на организм человека – еще и с позиции нормальной физиологии и биохимии.

Ходьба является наиболее распространенным видом локомоций, цель которого – передвижение человека. Ходьба – автоматизированный двигательный акт, осуществляющийся в результате сложной координированной деятельности скелетных мышц туловища и конечностей. В ходьбе участвует весь опорно-двигательный аппарат человека, а основной силой, обеспечивающей передвижение тела, является сила мышц [9, 10].

Ходьба – это сложное циклическое локомоторное действие, одним из основных элементов которого является шаг. При ходьбе перемещение тела в пространстве происходит благодаря взаимодействию внутренних и внешних сил (сила тяги мышц, вес тела, сила реакции опоры и т. д.). В каждом шаге различают период опоры и период маха. Каждый из этих периодов разделяется на две основные фазы: период опоры – на фазы переднего и заднего толчка, а период маха – на фазы заднего и переднего шага [11].

Первая фаза ходьбы – фаза передней опоры (амортизации) – начинается с постановки передней ноги на пятку и заканчивается моментом вертикального положения опорной ноги, продвижение тела происходит за счет заднего толчка второй ноги. Вторая фаза – фаза задней опоры (отталкивания) – начинается с момента вертикального положения опорной ноги и заканчивается моментом ее отрыва от опоры. Эта фаза является основной, обеспечивающей продвижение вперед, создает условия для сохранения равновесия, обеспечивает перенос ноги в следующих двух фазах. Третья фаза – задняя фаза маха (задний шаг) – начинается с момента отрыва толчковой ноги от опоры и заканчивается моментом ее вертикального положения, происходят подъем и «разгон» свободной ноги. Четвертая фаза – передняя фаза маха (передний шаг) – начинается с момента вертикального положения свободной ноги и заканчивается моментом ее постановки на пятку. Полный цикл движений в ходьбе – двойной шаг, состоит из двух одиночных шагов. Общий объем мышечной работы при ходьбе большой, задействованы почти все мышцы тела, особенно более мощные мышечные группы, а динамический характер не вызывает быстрого утомления. Отличительными особенностями ходьбы по сравнению с бегом являются постоянное опорное положение одной или обеих ног и отсутствие фазы полета.

Мышечная составляющая полного двигательного цикла ходьбы представлена в таблице 1.

Таблица 1. Мышцы, участвующие в акте шага

Фаза шага	Задействованные мышцы и мышечные группы
Фаза передней опоры (амортизации)	m. gluteus maximus, mm. adductores, mm. ischiocrurales, m. tibialis anterior, m. triceps surae, m. quadriceps femoris, m. tensor fasciae latae
Фаза задней опоры (отталкивания)	m. gluteus maximus, mm. ischiocrurales, m. quadriceps femoris, m. triceps surae
Задняя фаза маха (задний шаг)	m. triceps surae, mm. ischiocrurales, m. tibialis anterior
Передняя фаза маха (передний шаг)	m. rectus femoris, m. iliopsoas, m. tensor fasciae latae, mm. ischiocrurales, m. quadriceps femoris

В акте ходьбы принимают участие также и верхние конечности. При выносе вперед правой ноги правая рука движется назад, а левая выносится вперед [10].

Последовательное чередование во время ходьбы сокращения, расслабления и растяжения различных мышечных групп способствует медленному развитию утомления. Ритмические движения тела улучшают кровообращение всех органов, вентиляционную функцию легких. Именно поэтому ходьба является оптимальным видом физической активности [6].

По механизму энергообеспечения ходьба относится к упражнениям малой аэробной мощности, с потреблением кислорода 50% и менее от индивидуального максимального потребления кислорода (МПК). При ходьбе практически вся энергия рабочих мышц обеспечивается за счет окислительных процессов, в которых расходуются преимущественно жиры и в меньшей степени углеводы. Именно поэтому при ходьбе длительностью в несколько десятков минут отмечается снижение концентрации глюкозы в крови. Упражнения такой относительной физиологической мощности могут выполняться в течение многих часов, не вызывая утомления. При ходьбе на каждый километр дистанции расходуются в среднем 0,72 ккал/кг веса тела у женщин и 0,68 ккал/кг веса тела у мужчин. Ориентировочный расход энергии при ходьбе со скоростью 3 км/ч составляет 2 ккал/мин, со скоростью 5 и 7 км/ч – 4 и 7 ккал/мин соответственно. При ходьбе средняя мощность нагрузки или скорость перемещения по дистанции относительно постоянны. Ведущими физиологическими системами и механизмами, обеспечивающими процесс ходьбы, являются кислород-транспортная система и аэробные возможности рабочих мышц [6, 12, 13].

#### ДОЗИРОВАННАЯ ХОДЬБА

Самым распространенным средством профилактической и восстановительной медицины является такая естественная форма лечебной физкультуры, как дозированная ходьба (ДХ) [12, 14].

ДХ проводится по ровной местности, начиная с маршрута протяженностью 1000 м. Существуют следующие варианты скорости ходьбы:

- ♦ очень медленная – 60–70 шагов/мин, или 2,5–3 км/ч;
- ♦ медленная – 70–90 шагов/мин, или 3–3,5 км/ч;
- ♦ средняя – 90–120 шагов/мин, или 4–5,6 км/ч;
- ♦ быстрая – 120–140 шагов/мин, или 5,6–6,4 км/ч;
- ♦ очень быстрая – более 140 шагов/мин, или свыше 6,5 км/ч.

В начале лечения движением целесообразна ходьба в темпе, свойственном данному больному, а при хорошей переносимости прогулок через каждые 3–5 дней следует постепенно увеличивать физическую нагрузку с помощью увеличения дистанции или ускорения темпа ходьбы.

Применение ДХ должно осуществляться с учетом следующих правил:

1. Ходьба должна быть регулярной, оптимальным является ежедневный режим.
2. Продолжительность прогулок (расстояние, время) надо увеличивать постепенно, в зависимости от переносимости.
3. Субъективное состояние больного в конце прогулки должно характеризоваться хорошим самочувствием и легкой приятной усталостью.

Индивидуальный подход – главное требование к оздоровительной тренировке. Принцип индивидуализации заключается в строгом соответствии физической нагруз-

ки не только функциональным, но и личностным особенностям пациента, обусловленным возрастом, полом, состоянием здоровья. Успех реабилитационной программы в большей мере связан с увеличением продолжительности нагрузки, и в меньшей мере – с наращиванием ее интенсивности. При планировании темпа ходьбы следует учитывать возрастные изменения походки и равновесия человека, уменьшение силы и выносливости мышц нижних конечностей с возрастом, что влияет на максимально допустимую скорость ходьбы без риска травматизации и падений. При наличии факторов риска интенсивность нагрузки должна быть снижена [15, 16].

Перед началом применения ДХ необходимо провести нагрузочное тестирование. Наиболее подходящей для нетренированных людей является 6-минутная ходьба с как можно большей скоростью, но так, чтобы не было одышки при разговоре с инструктором во время или после нее. Этот тест часто используется для определения аэробной мощности у пожилых людей с разным состоянием здоровья [17, 18].

Аэробные нагрузки в виде ДХ безопасны как для пожилых людей, так и для других групп повышенного риска (например, в любом возрасте – для детренированных людей, страдающих ожирением или заболеваниями ССС). Индивидуально оптимальную двигательную активность назначают для улучшения здоровья и качества жизни, расширения функциональных возможностей организма, повышения выносливости и психологической устойчивости, а также для первичной и вторичной профилактики заболеваний и снижения смертности [19–21].

Умеренная физическая активность в виде ДХ является профилактической мерой в отношении многих заболеваний. Описано множество позитивных системных эффектов ходьбы: она в значительной степени положительно влияет на течение кардиореспираторных заболеваний, иммунитет, состояние желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и опорно-двигательного аппарата, снижает риск возникновения онкологических заболеваний, а главное – улучшает качество здоровья и увеличивает продолжительность жизни [22–28]. Так, положительное влияние ходьбы было подтверждено результатами мета-анализа исследований, проведенного учеными Университетского колледжа Лондона. Исследователями были проанализированы 4295 публикаций в рецензируемых англоязычных журналах за период с 1970 по 2007 г. Всего в этих исследованиях оценивалось 459 833 участника из семи стран, находящихся на трех континентах, практически здоровых, не имевших сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) до начала исследования. В каждом из исследований собиралась информация о факторах риска (возраст, курение, употребление алкоголя и т. д.). Участников исследований отслеживали в среднем 11,3 года, в течение которых регистрировались случаи возникновения ССЗ (стенокардия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, инсульт) и оценивалась продолжительность жизни. В результате был сделан вывод о том, что ходьба снижает риск заболевания ССС на 31% и сокращает риск смерти во время исследования на 32%, независимо от гендерной принадлежности участников. Среди 10 269 мужчин, принявших участие в исследовании, проходивших расстояние 9 миль в неделю, уровень смертности был на 22% ниже; среди 44 452 мужчин, занимавшихся ходьбой по крайней мере 30 мин в день, риск заболевания коронарных артерий был ниже на 18%; среди 72 488 женщин, ходивших по 3 ч в неделю, выявлены сни-

жение риска инфаркта и сердечной смерти на 35% и снижение риска инсульта на 34% [29, 30]. На основании этого был сделан вывод о всестороннем положительном влиянии ходьбы на состояние здоровья человека.

#### Влияние ходьбы на органы и системы

Для более глубокого понимания положительного эффекта ходьбы на организм необходимо рассмотреть механизм влияния двигательной активности отдельно на органы и системы.

Ходьба оказывает влияние на состояние *центральной нервной системы*, активизируя деятельность всех мозговых зон, способствует их нормальному функционированию, вследствие чего у людей, занимающихся ходьбой, наблюдаются улучшенная моторика и координация, улучшенное кровообращение мозга, что способствует обогащению нервных клеток кислородом и их ускоренному восстановлению. Занятия ходьбой снижают риск возникновения депрессии на 30%, болезни Альцгеймера – на 40–45% [14, 30–32].

Доказано также влияние ходьбы на состояние *вегетативной нервной системы*. Как известно, согласованная деятельность симпатической и парасимпатической нервной системы обеспечивает тонкую регуляцию функций внутренних органов и обмена веществ. Повышение активности симпатической нервной системы вызывает учащение пульса и повышение артериального давления, а парасимпатической нервной системы – наоборот, замедляет сердечную деятельность. Занятия ходьбой повышают тонус блуждающего нерва и способствуют уменьшению тонуса симпатической нервной системы, что в итоге снижает риск внезапной смерти. Вегетативная нервная система является наиболее важной системой, оказывающей большое влияние на функциональную деятельность сердца. В этой связи ходьба широко применяется с целью первичной и вторичной профилактики ССЗ [16, 24, 33].

ДХ назначается в целях оздоровления и повышения функциональных возможностей организма, развития приспособительных механизмов ССС. Умеренные физические нагрузки, индивидуально дозированные, могут быть рекомендованы всем людям, даже если у них есть по несколько факторов риска заболеваний ССС. Эффект тренировки выносливости ССС с применением ходьбы заключается в нормализации артериального давления у людей с гипертензией. Низкий режим интенсивности (100–110 уд./мин), характерный для оздоровительной ходьбы, достоверно снижает величину диастолического артериального давления. Также доказаны снижение риска появления парадоксальной вазоконстрикции коронарных сосудов, пораженных атеросклерозом, усиление перфузии миокарда, улучшение функции эндотелия. Ходьба обладает антиаритмическим эффектом за счет стимуляции вагусной активности и уменьшения тонуса симпатической нервной системы [27, 33–36].

Многочисленными исследованиями доказано, что физические тренировки умеренной интенсивности – наиболее физиологичный и оправданный способ кардиореабилитации. Применение ходьбы у больных ИБС после эндоваскулярной реваскуляризации рекомендуется в качестве метода физических тренировок, способствующего поддержанию высокого уровня клинической эффективности реабилитационных мероприятий на амбулаторном этапе [16, 20, 37–39].

ДХ рекомендована в качестве меры первичной и вторичной профилактики заболеваний *периферических сосудов*: облитерирующего энтерита, варикозного расширения вен, лимфовенозной недостаточности. Известно, что продолжительность жизни мужчин с облитерирующим поражением

артерий нижних конечностей в среднем меньше на 10 лет, чем в общей популяции. Так называемая насосная функция мышц нижних конечностей, заключающаяся в ритмичном чередовании напряжения и расслабления, улучшает крово- и лимфообращение, что препятствует возникновению застойных явлений в нижних конечностях. В основе этого эффекта лежит прирост энергетической емкости митохондрий мышц нижних конечностей в ответ на систематические аэробные нагрузки, открытие анастомозов и образование новых капилляров, повышение устойчивости к гипоксии и фибринолитической активности крови [31, 36, 40, 41].

Влияние ходьбы на функциональное состояние *дыхательной системы* состоит в улучшении легочной вентиляции и повышении дыхательного объема легких. После физической нагрузки в виде ходьбы при ЧСС 100–110 уд./мин достоверно возрастают величины максимальной объемной скорости выдоха (PEF), максимальной произвольной вентиляции легких (MVVind), времени выполнения форсированного выдоха (FET) и дыхательного объема (TV) [42].

Поскольку при повышении физической активности в акт дыхания вовлекается мускулатура верхней половины туловища, происходит увеличение экскурсии легких, что приводит к увеличению потребления кислорода до 30%. Интенсивное дыхание способствует расширению легочных капилляров, просвета бронхиол и альвеол, нормализации газового обмена. Увеличение подвижности грудной клетки и диафрагмы приводит к растягиванию плевральных спаек, выведению мокроты, уменьшению застойных явлений в легких у людей с хроническими заболеваниями дыхательной системы [3].

Как уже отмечалось, при циклических аэробных нагрузках малой и средней интенсивности энергия рабочих мышц обеспечивается в первую очередь за счет окисления жиров, в меньшей степени – за счет углеводов, что оказывает влияние на обмен веществ и деятельность *эндокринной системы*. Именно поэтому при ходьбе отмечается снижение концентрации глюкозы в крови, что является немаловажным фактором профилактики и предупреждения развития сахарного диабета 2-го типа [43].

Механизм энергообеспечения ходьбы в основном за счет окисления жира во многом обуславливает эффективность ходьбы в отношении снижения массы тела у пациентов с *ожирением*. Исследование, проведенное Thompson et al., показало, что женщины среднего возраста, совершавшие по 10 тыс. шагов в сутки, имеют нормальные индекс массы тела, окружность талии, коэффициент «талия – бедра» и процент содержания жира [44]. Систематические занятия ходьбой повышают уровень содержания липопротеидов высокой плотности (ЛВП) и снижают концентрацию триглицеридов, что препятствует развитию атеросклероза. Исследование, проведенное группой ученых Вашингтонского университета, показало, что применение физической нагрузки низкой интенсивности у пациентов с избыточной массой тела и нарушением холестерина обмена в виде ходьбы при ЧСС, равной 60% от максимума, с частотой 5 раз в неделю и длительностью по 30 мин, увеличивает МПК на 12% по сравнению с исходным уровнем, снижает уровень холестерина крови, повышает уровень ЛВП на 14% [31, 45].

Физическая активность относительно низкого уровня интенсивности, которая соответствует ходьбе, выполняет защитную роль для *ЖКТ и печени*. В ряде исследований выявлена защитная роль физических нагрузок по отношению к риску желчнокаменной болезни и запора, в основном за счет повышения моторики желчного пузыря и кишечника.

При изучении влияния 15-минутной ходьбы на моторику желудка показано, что она нарастает по сравнению с покоем при ходьбе со скоростью 1,57 м/с при мощности нагрузки 28–56% МПК. Регулярная мышечная активность может способствовать заживлению язв желудка и 12-перстной кишки в результате нормализации микроциркуляции в области язв. Мышечные нагрузки могут снизить риск дивертикулеза, колитов и желудочно-кишечных кровотечений. Для людей, занимающихся ходьбой, риск возникновения болезни Крона и онкологических заболеваний ЖКТ ниже, чем для ведущих малоподвижный образ жизни, независимо от других факторов, таких как возраст, пол, высокий индекс массы тела или состояние здоровья. При этом показано, что в большей мере снижает риск этой патологии ежедневная физическая нагрузка, чем еженедельная. Предполагается, что снижение риска возникновения онкологических заболеваний ЖКТ происходит за счет активации функции кишечника во время ходьбы и усиления его моторики, особенно в сочетании с диетой с повышенным содержанием пищевых волокон, а также за счет более интенсивного сокращения мышц брюшного пресса, являющихся вспомогательной дыхательной мускулатурой. Повышенное содержание грубых пищевых волокон в рационе дает еще в результате и повышенный расход энергии в организме [21, 26, 46].

Ходьба оказывает положительное влияние и на состояние *костно-мышечной системы*. По сравнению с другими видами соединительной ткани кости обладают наивысшей способностью к регенерации. Под влиянием ходьбы активируются процессы регенерации костной ткани, что приводит к повышению минеральной плотности костей. Ежедневная физическая нагрузка умеренной интенсивности уменьшает риск остеопороза и остеопении. Так, исследование влияния ходьбы (число шагов в день) на состав костей у 59 женщин в возрасте 78±8 лет показало достоверно значимую корреляцию между общим количеством пройденных шагов и минеральной плотностью кости с коэффициентом корреляции  $r = 0,61$ , на основании чего был сделан вывод о том, что чем больше женщина ходит ежедневно, тем меньше риск возникновения остеопороза [22, 42].

Для оптимизации разных звеньев опорно-двигательного аппарата физическая нагрузка должна быть разнообразной, с подключением больших групп мышц. Травмы опорно-двигательного аппарата, артриты, артрозы, процессы старения приводят к дефициту проприоцептивной чувствительности. С этой целью усилить положительное влияние ходьбы на состояние опорно-двигательного аппарата можно с применением в процессе ходьбы упражнений на удержание равновесия, что достоверно уменьшает риск рецидивов травм суставов. Это связано прежде всего с образованием афферентно-эфферентных связей, которые способствуют восстановлению проприоцепции [6, 12, 35].

Выявлен позитивный эффект ходьбы на состояние *иммунной системы*. При занятиях ходьбой улучшаются иммунологические показатели, происходят усиление секреции простагландинов F, изменение гормонального баланса. Физическая активность умеренной интенсивности может изменять активность макрофагов, клеток-киллеров, лимфокин-активированных клеток-киллеров, нейтрофилов и регуляторных цитокинов, что приводит к повышению защитных сил организма и повышению сопротивляемости к инфекционным заболеваниям [23, 46].

Ходьба умеренной интенсивности на выносливость снижает риск онкологических заболеваний и метастазирова-

ния опухолей. Установлено, что двигательная активность независимо от диеты или показателей массы тела снижает риск развития рака толстого кишечника до 50%. Одним из возможных механизмов профилактического воздействия ходьбы в отношении рака толстого кишечника является уменьшение времени транзита и контакта содержимого кишечника с его слизистой оболочкой. Кроме того, в результате регулярной двигательной активности благоприятно изменяются и другие факторы риска рака толстой кишки, например, нарушенный иммунитет, ожирение, резистентность к инсулину. Превентивный эффект ходьбы выявлен и в отношении риска развития рака молочных желез. Учеными из Нидерландов в 2006 г. при обследовании 62 573 женщин в возрасте 55–69 лет установлено, что регулярные занятия оздоровительной ходьбой в период менопаузы снижают риск развития рака яичников [23, 26, 46–48].

Систематическая ДХ является не только одним из способов предупреждения старения мышечной системы, но и важным системным фактором, замедляющим процесс старения организма в целом [28, 35, 36].

Положительное влияние ходьбы на функциональное состояние сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной систем имеет профилактическое значение, улучшает процесс реабилитации.

Для всех возрастных групп, прежде всего для пожилых людей, рекомендуются по возможности 30-минутные аэробные нагрузки умеренной мощности, желателно ежедневно. Согласно данным Европейского кардиологического и Японского гериатрического обществ, 30 мин ходьбы в день могут продлить жизнь на 7 лет и снизить риск смерти от сердечного приступа наполовину.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, повышение уровня физической активности является проблемой не только отдельных людей, но и всего общества. Департаментом здравоохранения США в национальной доктрине здоровья «Здоровые люди 2010» четко обозначены цели, касающиеся здоровья нации. основополагающей идеей доктрины, ставшей ориентиром для России и мирового сообщества, является улучшение здоровья и качества жизни благодаря ежедневной физической активности, способствующей развитию и повышению функциональной способности кардиореспираторной системы, 3 дня и более в неделю в течение 20 или более минут за 1 раз [4]. В Глобальных рекомендациях по физической активности для здоровья, разработанных ВОЗ в 2010 г., отмечается необходимость мультидисциплинарного подхода, ориентированного на отдельные группы населения и учитывающего особенности культуры [12]. Согласно рекомендациям, лица в возрасте до 20 лет должны иметь регулярные аэробные нагрузки в среднем 4 раза в неделю и не менее 30 мин.

#### Литература

1. Петеркова В.А., Ремизов О.В. Ожирение в детском возрасте // Ожирение и метаболизм. 2004. № 1. С. 17–23 [Peterkova V.A., Remizov O.V. Ozhirenije v detskom vozraste // Ozhirenije i metabolizm. 2004. № 1. S. 17–23 (in Russian)].
2. Волкова Т.И. Физическое воспитание студентов, отнесенных по состоянию здоровья в группу лечебной физической культуры (ЛФК): учебное пособие. Чебоксары: ЧИЭМ СПбГПУ, 2007. 235 с. [Volkova T.I. Fizicheskoe vospitanie studentov, otnesjonnyh po sostojaniju zdorov'ja v gruppu lechebnoj fizicheskoj kul'tury (LFK): uchebnoe posobie. Cheboksary: ChIJeM SPbGPU, 2007. 235 s. (in Russian)].
3. Копейкина Е.Н., Румба О.Г., Горелов А.А. Построение процесса физического воспитания студенток с нарушениями в состоянии дыхательной системы: монография. Белгород: Политеппа, 2010. 133 с. [Kopejkina E.N., Rumba O.G., Gorelov A.A. Postroenie processa fizicheskogo vospitanija studentok s narushenijami v sostojanii dyhatel'noj sistemy: monografija. Belgorod: Politeppa, 2010. 133 s. (in Russian)].

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

# Раннее выявление врожденных и наследственных заболеваний (неонатальный скрининг, селективный скрининг). Опыт региона и перспективы развития

И.П. Витковская<sup>1</sup>, Н.Л. Печатникова<sup>2</sup>, профессор Е.Е. Петряйкина<sup>3</sup>, профессор И.Е. Колтунов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУ «НИИ ОЗММ ДЗМ»

<sup>2</sup> ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»

<sup>3</sup> ГБУЗ «ДГКБ св. Владимира ДЗМ»

## РЕЗЮМЕ

Эпидемиологические данные, тяжелые последствия нераспознанных заболеваний, неутешительный прогноз при позднем начале лечения ставят проблему орфанных (редких) болезней (ОБ) в категорию приоритетных. В статье рассматриваются вопросы профилактики ОБ и организации оказания медицинской помощи пациентам с профильной патологией в Москве.

Приводятся указы, статьи в законах и программы оказания помощи пациентам с редкими (орфанными) заболеваниями. Представлены статистические данные реализации программы неонатального скрининга, возможности скрининговых обследований — селективный скрининг и перспективы развития. Представлена структура организации оказания медицинской помощи детям с ОБ. Показаны действующие в Российской Федерации регистры пациентов с редкой патологией, функционирующие на различных уровнях организации здравоохранения и необходимые для получения лекарственных препаратов, специализированных продуктов лечебного питания, оценки эффективности лечения и возможных побочных эффектов. Отмечается, что разработанные программы по расширению массового скрининга новорожденных и проведению селективного скрининга позволят увеличить количество выявляемых наследственных болезней, своевременно назначить необходимое лечение, обеспечить профилактику инвалидности и снизить показатели ранней детской смертности в Москве.

**Ключевые слова:** профилактика, орфанные (редкие) болезни, дети, неонатальный скрининг, селективный скрининг, Федеральный регистр, жизнеугрожающие заболевания, инвалидность.

**Для цитирования:** Витковская И.П., Печатникова Н.Л., Петряйкина Е.Е., Колтунов И.Е. Раннее выявление врожденных и наследственных заболеваний (неонатальный скрининг, селективный скрининг). Опыт региона и перспективы развития // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 1(1). С. 62–66.

## ABSTRACT

Early detection of congenital and hereditary diseases (neonatal screening, selective screening).

Experience of the region and prospects for further development.

Vitkovskaya I.P.<sup>1</sup>, Pechatnikova N.L.<sup>2</sup>, Petryaykina E.E.<sup>3</sup>, Koltunov I.E.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Health Organization and Management of Moscow Health Department

<sup>2</sup> Morozovskaya Children's City Hospital of Moscow Health Department

<sup>3</sup> Children's City Hospital of St. Vladimir of Moscow Health Department

Epidemiological data, severe consequences of unrecognized diseases, late treatment with a disappointing prognosis put the problem of orphan (rare) diseases (OD) into the category of priority diseases. The article deals with the issues of preventing OD and organization of medical care for patients with the profile pathology in Moscow.

The authors mention the decrees, articles of laws and assistance programs existing under the current laws with the aim to respect the rights of patients suffering from rare diseases. The statistical data of the implementation of the program of neonatal screening, the possibility of screening surveys — selective screening, and prospects for their further development are presented. The structure of the organization of medical care for children with orphan diseases is given. There are registries of patients with rare pathology in the Russian Federation functioning at various levels of the healthcare organization, which are necessary for receiving medicines and specialized therapeutic nutrition, evaluating the effectiveness of treatment and possible side effects. It is noted that expansion of the developed programs of the newborns mass screening and selective screening will allow to increase the number of detected hereditary diseases, promptly prescribe the necessary treatment, ensure the prevention of disability and reduce the rates of early child mortality in Moscow.

**Key words:** prevention, orphan (rare) diseases, children, neonatal screening, selective screening, Federal registry, life-threatening diseases, disability.

**For citation:** Vitkovskaya I.P., Pechatnikova N.L., Petryaykina E.E., Koltunov I.E. Early detection of congenital and hereditary diseases (neonatal screening, selective screening). Experience of the region and prospects for further development // RMJ. Medical Review. 2018. № 1(1). P. 62–66.



Орфанные (редкие) болезни (ОБ) — это заболевания, которые имеют распространенность 10 случаев на 100 тыс. населения [1]. Все ОБ имеют хроническое пожизненное течение и часто прогрессирующий характер.

С 2013 г. в Москве отмечен неуклонный рост числа детей, состоящих в регистре лиц, страдающих жизнеугрожающими заболеваниями. Темп прироста в 2014, 2015, 2016 гг. составил 18,0%, 7,4% и 6,5% [2]. В связи с этим очевидна необходимость принятия мер по защите детей от отягощающих последствий таких заболеваний.

В рамках действующего законодательства, с целью соблюдения прав пациентов, страдающих редкими заболеваниями, существуют указы, статьи в законах и программы оказания помощи. Так, в указе президента Российской Федерации от 1 июня 2012 г. № 761 «О национальной стратегии действий в интересах детей на 2012–2017 годы» подчеркивается необходимость создания федерального регистра детей с редкими заболеваниями и организации адресного финансирования лечения таких детей за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета согласно этому регистру.

Не менее важна для пациентов с ОБ ведомственная программа «Совершенствование системы организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения граждан, страдающих заболеваниями, включенными в перечень жизнеугрожающих и хронических заболеваний» [3]. В контексте программы основными и конечными показателями ее реализации в разделе «педиатрия» ожидаются: снижение смертности и инвалидности детей до 18 лет, страдающих жизнеугрожающими заболеваниями, увеличение продолжительности и улучшение качества их жизни.

Разнообразие признаков ОБ (манифестация заболевания в широком возрастном диапазоне — от 0 до 18 лет, отсутствие специфических симптомов, прогрессирующий характер) часто приводит к поздней постановке диагноза на уровне первичного звена, несвоевременному оказанию медицинской помощи. Большинство врачей не обладают специальными знаниями по диагностике и лечению пациентов, страдающих ОБ, не имеют опыта работы с такими больными [4–9].

Эпидемиологические данные, тяжелые последствия нераспознанных заболеваний, неутешительный прогноз при позднем начале лечения ставят проблему ОБ в категорию приоритетных. Рациональным решением проблемы может быть только профилактика. Одним из вариантов профилактики наследственных заболеваний, поддающихся терапии, является проведение массового обследования новорожденных на наследственные заболевания (неонатальный скрининг). Другой способ выявления наследственных заболеваний на стадии появления клинических симптомов — селективный скрининг (обследование пациентов из группы риска путем проведения им одного анализа — тандемной масс-спектрометрии), когда необъяснимые симптомы или их сочетания, отягощенный семейный анамнез служат основанием для проведения специфического анализа и консультации врача-генетика.

В 2014 г. заместителем председателем правительства Российской Федерации О.Ю. Голодец для исполнения поручений В.В. Путина от 16 января 2014 г. № Пр-78 поручено Минздраву, Минтруду и Минобрнауки России разработать концепцию оказания ранней помощи детям с генетическими отклонениями и создать в субъектах РФ региональные центры для раннего выявления врожденных и наследствен-

ных заболеваний, оказания медицинской помощи детям с генетическими отклонениями. Именно данное поручение послужило основой для создания в 2015 г. на базе многопрофильного детского стационара ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» Референс-центра врожденных, наследственных заболеваний, генетических отклонений, орфанных и других редких заболеваний (приказ Департамента здравоохранения Москвы от 2.06.2015 № 461).

Основными задачами Референс-центра являются:

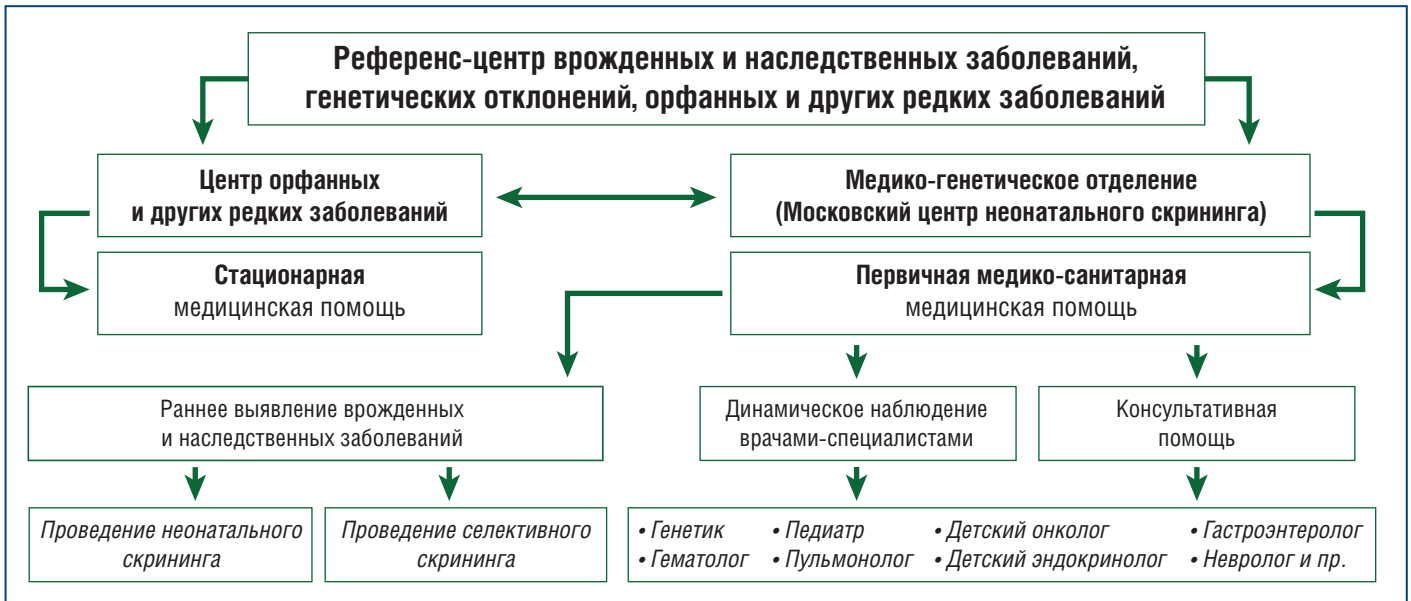
- раннее выявление врожденных и наследственных заболеваний (неонатальный скрининг, селективный скрининг);
- оказание детям с профильной патологией медицинской помощи с учетом всех видов, форм и условий;
- предоставление мер социальной поддержки (организация обеспечения лекарственными препаратами, специализированными продуктами лечебного питания, изделиями медицинского назначения, техническими средствами реабилитации и пр.).

В структуру Референс-центра входят Центр орфанных и других редких заболеваний [10] и Медико-генетическое отделение (Московский городской центр неонатального скрининга) ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» [11] (рис. 1).

Все пациенты, страдающие ОБ, централизованно получают медицинскую помощь в необходимом объеме в региональном Московском референс-центре по следующим видам медицинских услуг:

- первичная медико-санитарная помощь (включая первичную специализированную медико-санитарную помощь) в амбулаторных условиях по профилю «педиатрия»;
- первичная медико-санитарная помощь (включая первичную специализированную медико-санитарную помощь) в амбулаторных условиях по профилю «генетика»;
- специализированная медицинская помощь (за исключением высокотехнологичной медицинской помощи) в условиях дневного стационара по профилю «неврология»;
- специализированная медицинская помощь (за исключением высокотехнологичной медицинской помощи) в условиях дневного стационара по профилю «педиатрия», специализированная медицинская помощь (за исключением высокотехнологичной медицинской помощи) в стационарных условиях по профилю «педиатрия (общая)»;
- специализированная медицинская помощь (за исключением высокотехнологичной медицинской помощи) в стационарных условиях по профилю «неврология»;
- обеспечение (получение, хранение, изготовление, доставка) лекарственными препаратами, лечебным питанием и медицинскими изделиями, включенными в перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни гражданина или инвалидности (часть 3 статьи 44 настоящего ФЗ).

Департаментом здравоохранения г.Москвы, Референс-центром и главными внештатными специалистами Департамента здравоохранения г.Москвы проводится большая работа по усовершенствованию оказания медицинской помощи больным с редкими заболеваниями на региональном уровне (рис. 2):



**Рис. 1.** Структура Референс-центра врожденных, наследственных заболеваний, генетических отклонений, орфанных и других редких заболеваний

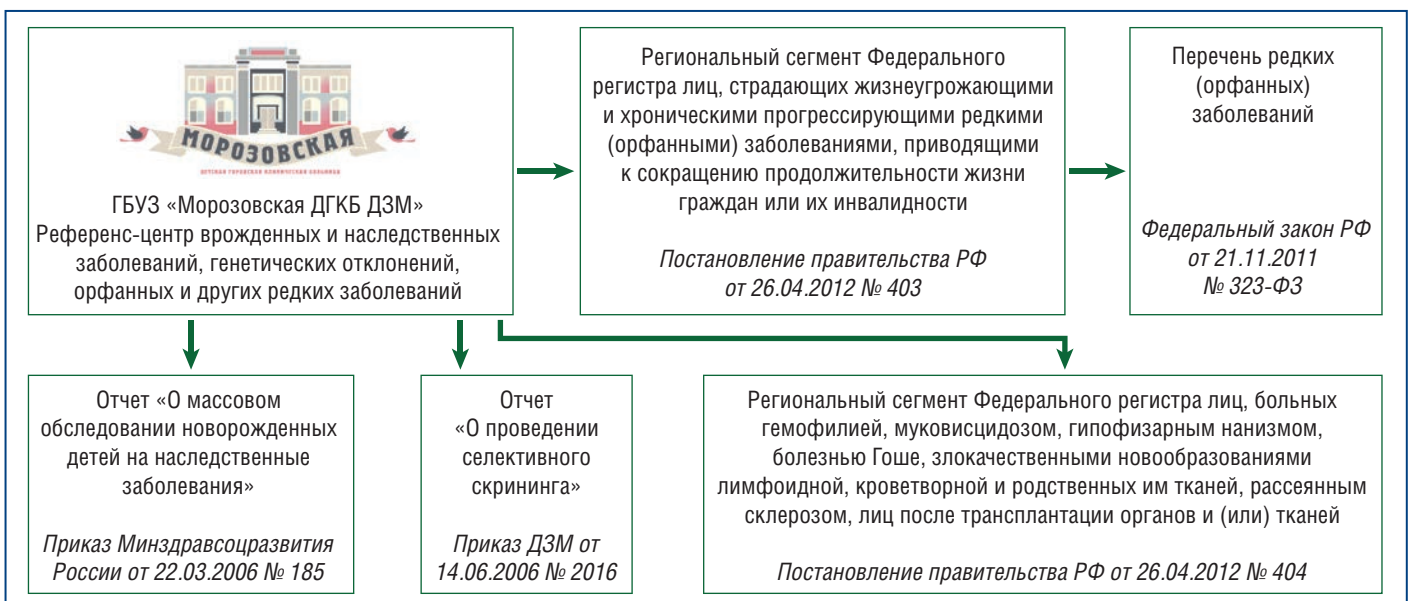
- ведется региональный сегмент Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хронически прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности [12] (рис. 3);
- ведется регистр (перечень) редких (орфанных) заболеваний [13];
- в рамках Медико-генетического отделения (Московский городской центр неонатального скрининга) ведется Федеральный регистр лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей [14];
- ведется регистр пациентов, выявленных при проведении массового обследования новорожденных

детей на наследственные заболевания, — неонатальный скрининг;

- открыт аптечный пункт № 5—2 ГБУЗ «Центр лекарственного обеспечения ДЗМ» на территории ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» для централизованной выписки льготных рецептов и выдачи лекарственных препаратов профильным пациентам (орфанные заболевания — дети).

Массовый скрининг новорожденных в Российской Федерации проводится с 2006 г. [15], однако не все врачи медицинских организаций г. Москвы осведомлены, на какие нозологические формы проводится скрининг и в какие сроки [16] (рис. 4). С 1 января 2018 г. в Москве удалось расширить программу неонатального скрининга в регионе с 5 до 11 заболеваний [17] (рис. 5).

Для пациентов, у которых выявлены изменения по результатам неонатального скрининга, организована



**Рис. 2.** Реализация усовершенствования оказания медицинской помощи больным с редкими заболеваниями на региональном уровне

**ДЛКЛ: УГРОЖАЮЩЕЕ ЖИЗНИ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ С ПРОГРЕССИРУЮЩИМ ПОРАЖЕНИЕМ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ, ВКЛЮЧАЯ ПЕЧЕНЬ, СЕЛЕЗЕНКУ, КИШЕЧНИК, СОСУДЫ И ДР., ПРИВОДЯЩЕЕ К ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ СМЕРТИ<sup>1</sup>**

# **ПРОГРЕССИРУЮЩЕЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ПЕЧЕНИ? ПОДУМАЙТЕ О ДЕФИЦИТЕ ЛИЗОСОМНОЙ КИСЛОЙ ЛИПАЗЫ (ДЛКЛ).**



**ДЛКЛ ТРЕБУЕТ ПРОВЕДЕНИЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И АКТИВНОГО МОНИТОРИНГА В СВЯЗИ С РАЗВИТИЕМ ГУБИТЕЛЬНЫХ И НЕПРЕДСКАЗУЕМЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ<sup>2</sup>**

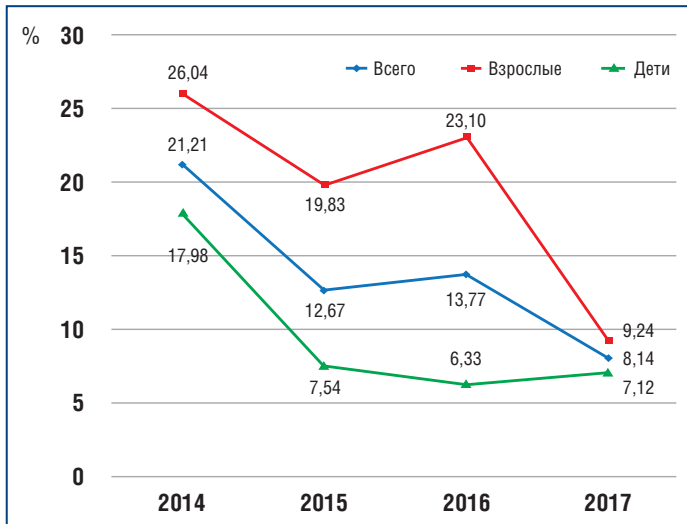
ООО «Алексион Фарма»  
143421, Московская область, Красногорский район,  
26-й км автодороги «Балтия», Бизнес-центр «Рига Лэнд»,  
Блок Б, этаж 2. Тел.: +7 (495) 280 17 01

RU/UNB-LAL/16/0002 03.2016

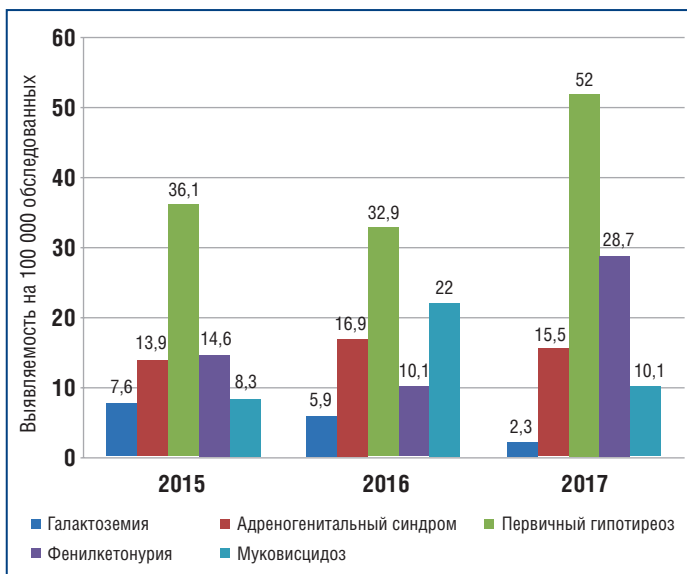
Литература:

1. Bernstein DL, et al. *J Hepatol.* 2013;58:1230-43. doi:10.1016/j.jhep.2013.02.014.
2. Reiner Ž, et al. *Atherosclerosis.* 2014;235:21-30. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.003.

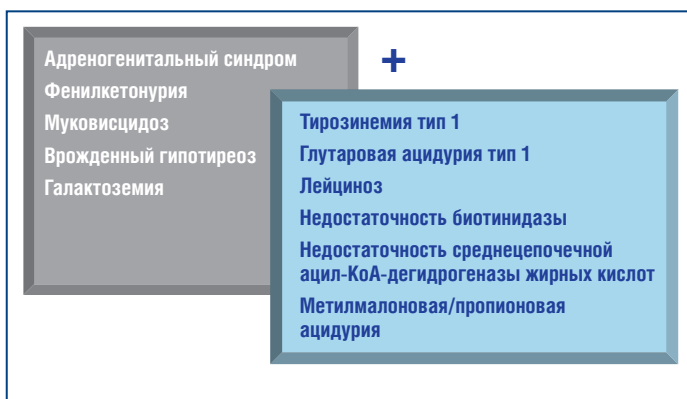
**ALEXION®**



**Рис. 3.** Динамика темпа прироста числа пациентов, внесенных в региональный сегмент Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности



**Рис. 4.** Результаты неонатального скрининга за 2015–2017 гг. в Москве



**Рис. 5.** Расширение неонатального скрининга с 5 до 11 нозологий

медицинская помощь в амбулаторных условиях с возможностью реализации мер социальной поддержки, включая выдачу лекарственных препаратов в аптечном пункте по принципу «одного окна».

В Медико-генетическом отделении (Московский центр неонатального скрининга) ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» пациентам предоставляются консультации врачей-специалистов по профилю патологии (генетик, детский эндокринолог, педиатр, гастроэнтеролог, невролог и пр.) и динамическое (диспансерное) наблюдение с возможностью мультидисциплинарного подхода к лечению.

Сегодня, в соответствии с законодательством РФ, законный представитель ребенка может отказаться от проведения неонатального скрининга. Однако ответственность родителей, отказавшихся от данного исследования, в случае последующего выявления заболевания у ребенка с формированием необратимого нарушения здоровья не предусмотрена.

С июня 2016 г. по приказу Департамента здравоохранения г. Москвы № 500 от 14.06.2016 г. «Об организации проведения селективного скрининга» в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» проводятся исследования пациентов из группы риска на наследственные болезни обмена.

Для выполнения поставленной задачи введено в эксплуатацию специализированное оборудование (тандемный масс-спектрометр), работает квалифицированный персонал.

Селективный скрининг проводится детям с 0 до 18 лет при наличии клинических симптомов (основных и дополнительных критериев) [18].

Исследования образцов крови осуществляются в лаборатории ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». После проведения анализа формируется заключение с указанием концентраций всех измеренных метаболитов с предварительной интерпретацией. Как правило, для окончательного диагноза необходимы консультация врача-генетика и проведение подтверждающей диагностики.

Таким образом, в Москве проводятся неонатальный скрининг, который позволяет выявлять заболевания, манифестирующие в раннем детском возрасте на доклинической стадии, а также селективный скрининг, позволяющий диагностировать наследственные нарушения обмена при уже имеющихся клинических симптомах.

Благодаря программе селективного скрининга и обучению врачей за 2017 г. в Москве выявлено 12 детей с наследственными болезнями обмена из группы органических ацидурий/аминоацидопатий. В среднем регистр пациентов, страдающих заболеваниями из данной группы, за год увеличивается на 7–10 человек (детей). Всем детям с наследственными нарушениями обмена веществ диагноз был установлен в период 1–5 сут с момента поступления в стационар. В связи со своевременной диагностикой и началом специфического лечения большинство пациентов в настоящее время растут и развиваются по возрасту.

Разработанные программы по расширению массового скрининга новорожденных и проведению селективного скрининга позволяют увеличить количество выявляемых наследственных болезней, своевременно назначить необходимое лечение, обеспечить профилактику инвалидности и снизить показатели ранней детской смертности в Москве.

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

# Клинико-патогенетические особенности гиперпластических процессов эндометрия у женщин перименопаузального возраста

Профессор А.Л. Унанян, академик РАН И.С. Сидорова, профессор Е.А. Коган, Д.В. Бабури

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

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** выявить наиболее значимые клинико-anamnestические и молекулярные факторы риска возникновения, прогрессирования гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) и развития злокачественной трансформации эндометрия у женщин перименопаузального возраста с учетом статистического анализа.

**Материал и методы:** на основании корреляционного анализа Спирмена и определения степени зависимости развития рака эндометрия (РЭ) (от 0 до 1) от клинико-anamnestических, диагностических и молекулярно-биологических факторов риска (показатель относительного риска по группам) получены коэффициенты для математической модели, позволяющей, используя метод бинарной логистической регрессии, прогнозировать риск возникновения РЭ.

**Результаты исследования:** наиболее значимыми клинико-anamnestическими и диагностическими факторами риска прогрессирования патологического процесса эндометрия, имеющими высокий показатель относительного риска (больше 1) и доверительный интервал 95% ( $p < 0,05$ ), являются: рецидивирование ГПЭ, ожирение, выраженный кровоток при УЗИ с ЦДК, синдром поликистозных яичников, патологические образования яичников, бесплодие (первичное и вторичное), сахарный диабет 2 типа, сочетанная патология матки (миома и/или аденомиоз), наследственная отягощенность онкозаболеваниями, гипертоническая болезнь, возраст 50 лет и старше. В нашей работе исследованы наиболее перспективные иммуногистохимические маркеры, свидетельствующие о вовлеченности дифференцирования стволовых клеток эндометрия в прогрессирование патологического процесса и злокачественной трансформации эндометрия, — ALDH1A1, MUSASH1, Oct4, CD117, HOXA10.

**Заключение:** полученные в ходе нашей работы результаты позволили выявить статистически значимые факторы риска развития РЭ. Были получены коэффициенты для создания достоверной математической модели. При применении метода бинарной логистической регрессии имеется возможность рассчитать степень риска развития рака и выбрать эффективную тактику ведения больных с ГПЭ в перименопаузе.

**Ключевые слова:** гиперпластический процесс эндометрия, гиперплазия эндометрия, рак эндометрия, факторы риска, перименопауза, прогнозирование рака, стволовые клетки.

**Для цитирования:** Унанян А.Л., Сидорова И.С., Коган Е.А., Бабури Д.В. Клинико-патогенетические особенности гиперпластических процессов эндометрия у женщин перименопаузального возраста // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 1(1). С. 67–71.

## ABSTRACT

Clinico-pathogenetic features of hyperplastic endometrial processes in women of perimenopausal age  
Unanyan A.L., Sidorova I.S., Kogan E.A., Baburin D.V.

Sechenov University, Moscow

**The aim of the study** was to reveal the most significant clinico-anamnetic and molecular risk factors for the onset, progression of endometrial hyperplastic processes and development of malignant transformation of endometrium in women of perimenopausal age, taking into account statistical analysis.

**Patients and Methods:** based on Spearman rank correlation analysis and the degree of dependence of the development of endometrial cancer (from 0 to 1) on clinical-anamnetic, diagnostic and molecular-biological risk factors (RR by groups), coefficients for a mathematical model were obtained which allowed to predict the risk of endometrial cancer using the method of binary logistic regression.

**Results:** the most significant clinico-anamnetic and diagnostic risk factors for the progression of the pathological process of the endometrium, which have a high RR value (higher than 1) and a confidence interval of 95% ( $p < 0.05$ ), are: recurrence of endometrial hyperplastic processes (EHP), obesity, significant blood flow in ultrasound imaging with CDI, polycystic ovarian syndrome (POS), ovarian pathologies, infertility (primary and secondary), type 2 diabetes mellitus, combined uterine pathology (myoma and / or adenomyosis), hereditary load of oncological diseases, hypertension, age 50 years and older. In our work, we studied the most promising immunohistochemical markers evidencing the involvement of differentiation of endometrial stem cells into the progression of the pathological process and malignant transformation of the endometrium — ALDH1A1, MUSASH1, Oct4, CD117, HOXA10.

**Conclusion:** the results obtained during our work allowed us to identify statistically significant risk factors for the development of endometrial cancer. The coefficients were obtained to create a reliable mathematical model. Using the method of binary

*logistic regression, it is possible to calculate the risk of developing cancer and choose an effective management tactic for patients with hyperplastic endometrial processes in the perimenopause.*

**Key words:** endometrial hyperplastic process, endometrial hyperplasia, endometrial cancer, risk factors, perimenopause, cancer prediction, stem cells.

**For citation:** Unanyan A.L., Sidorova I.S., Kogan E.A., Baburin D.V. Clinico-pathogenetic features of hyperplastic endometrial processes in women of perimenopausal age // RMJ. Medical Review. 2018. № 1(1). P. 67–71.

## ВВЕДЕНИЕ

Изучение различных аспектов клиники и патогенеза патологических процессов эндометрия у женщин перименопаузального возраста является одной из актуальных задач гинекологии, что прежде всего обусловлено неуклонным ростом заболеваемости раком тела матки [1, 2].

По данным ряда авторов, в 70% случаев раку тела матки предшествуют гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ), а в 30–79% в течение 1–3 лет атипичная гиперплазия эндометрия (АГЭ) переходит в рак [3, 4].

В настоящее время, к сожалению, многие клинко-патогенетические аспекты создания эффективной прогностической модели риска развития рака эндометрия (РЭ) недостаточно определены.

Правильно выбранная комбинация иммуногистохимических маркеров отражает патобиологическую сущность ГПЭ и в комплексе с традиционным морфологическим методом может применяться в практической деятельности врача, расширяя представления о течении заболевания.

Известно, что опухоль формируется различными популяциями гетерогенных типов клеток, а понимание их происхождения и роли является основой для разработки стратегии диагностики, терапии и профилактики [5].

Присутствующие в опухолевой ткани клетки, обладающие свойствами side population (клетки «боковой популяции»), принято называть раковыми стволовыми клетками (Cancer Stem Cells — CSC) [6].

CSC определяется как «клетка внутри опухоли, которая обладает способностью к самообновлению и дает начало различным линиям раковых клеток, составляющих опухоль» [7]. В настоящее время считается, что CSC играют ключевую роль в развитии и прогрессировании рака различных локализаций [6, 8]. CSC были описаны для нескольких видов опухолей человека, включая РЭ [9].

Существуют убедительные данные в пользу того, что наличие лекарственной устойчивости и рецидивирование опухолей во многом могут быть обусловлены CSC. В связи с этим создание специфичных молекулярных маркеров CSC имеет чрезвычайно важное значение для выделения этих клеток и разработки новых подходов к терапии и профилактике опухолей [10, 11].

Проведенный нами тщательный анализ современных данных литературы позволил выделить ряд наиболее перспективных маркеров CSC: ALDH1A1, Musashi1, Oct4, CD117, HOXA10, которые были исследованы в настоящей работе.

Бурный рост молекулярных технологий диктует необходимость пересмотра концепций прогностической модели и патогенетической тактики ведения больных с патологическими процессами эндометрия. В связи с этим мы провели собственное исследование, целью которого явилось выявление клинического значения иммуногистохимических маркеров стволовых клеток у пациенток перименопаузального возраста при ГПЭ для научного обоснования тактики ведения.

## Задачи

В соответствии с поставленной целью исследования были определены следующие задачи:

1. Выявить наиболее значимые клинко-анамнестические факторы риска прогрессирования ГПЭ и развития злокачественной трансформации эндометрия у женщин перименопаузального возраста.
2. Оценить иммуногистохимические показатели уровня экспрессий ALDH1A1, Musashi1, Octamer-binding transcription factor 4 (Oct4), CD117, HOXA10 при патологических процессах эндометрия.
3. Разработать патогенетически обоснованный подход к формированию групп повышенного онкологического риска на основании аналитического сопоставления клинических и молекулярно-биологических показателей ГПЭ.
4. Определить и обосновать дифференцированный подход к терапии больных с ГПЭ в перименопаузальном возрасте на основании выявления степени риска развития РЭ.
5. Провести ретроспективный анализ эффективности стандартной терапии ГПЭ в сопоставлении с выявленными степенями риска злокачественной трансформации эндометрия.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

### ПАЦИЕНТЫ

Нами была обследована 191 женщина перименопаузального возраста (средний возраст — 47,3±4,4 года). Пациентки обратились в медицинские учреждения, являющиеся клиническими базами кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета Сеченовского Университета, за период 2013–2016 гг. Критериями включения в исследование явились: перименопаузальный возраст, морфологически верифицированные случаи патологического процесса эндометрия. Критерии исключения: тяжелая экстрагенитальная патология (декомпенсированные сердечно-сосудистые заболевания, тяжелый сахарный диабет (СД), почечная и печеночная недостаточность, острый тромбоз, злокачественные процессы (кроме РЭ), патологические образования яичников.

После гистологического исследования эндометрия все обследованные пациентки были разделены на 4 группы в зависимости от морфологического заключения. Полученные количественные анамнестические, клинические, лабораторные, инструментальные и морфологические данные обработаны методом вариационной статистики. В 1-ю группу (контрольную) вошли 32 женщины без морфологических признаков гиперпластического или опухолевого процессов эндометрия, во 2-ю группу — 81 пациентка с гиперплазией эндометрия без атипии, в 3-ю группу — 55 женщин с гиперплазией эндометрия с атипией, в 4-ю группу — 23 пациентки с высокодифференцированной аденокарциномой эндометрия.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования по выявлению молекулярно-биологических особенностей патогенеза патологических процессов эндометрия осуществлялись путем иммуногистохимической оценки уровней экспрессии гена супрессора опухолевого роста PTEN и маркера плотных межклеточных контактов Claudin-3, а также маркера пролиферации Ki67 при гиперплазии эндометрия без атипии, гиперплазии эндометрия с атипией, высокодифференцированной аденокарциноме, а также в контрольном нормальном эндометрии. Также нами были исследованы маркеры ALDH1A1, Musashi1, Oct4, CD117, NOXA10.

### СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА

С целью повышения эффективности метода прогнозирования риска развития РЭ нами проанализированы суммарные клинико-молекулярные показатели. Был проведен корреляционный анализ Спирмена и/или Пирсона, определена степень зависимости развития РЭ (от 0 до 1) от клинико-анамнестических, диагностических и молекулярных факторов риска (показатель ОР по группам).

Далее нами был проведен многофакторный анализ (бинарная логистическая регрессия) с учетом полученных клинико-молекулярных показателей для оценки риска прогрессирования (прогнозирования) и злокачественной трансформации (переход в атипичную и РЭ), в связи с чем была построена значимая модель (Хи-квадрат=140,22;  $p < 0,00001$ ) для оценки факторов риска.

Используя метод бинарной логистической регрессии, мы определили вероятность развития онкопатологии у пациентки на основании клинико-анамнестических и молекулярно-биологических данных по формуле:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

где:  $e$  — основание натурального логарифма и равно 2,71828182845904;  $z = -49,85 + 0,174 * X_1 + 0,521 * X_2 + 0,387 * X_3 + 0,127 * X_4 + 0,156 * X_5 + 1,390 * X_6 + 1,114 * X_7 + 0,622 * X_8 + 0,508 * X_9 + 0,518 * X_{10} + 0,304 * X_{11} - 2,543 * X_{12} - 1,750 * X_{13} + 0,578 * X_{14} + 0,105 * X_{15} + 2,083 * X_{16} + 1,164 * X_{17} + 0,637 * X_{18} + 0,473 * X_{19}$

Для облегчения практического применения данной прогностической модели нами был разработан метод компьютерного расчета на основе Excel, в которую вводятся показатели в соответствии с обнаруженными факторами риска. В итоге мы получаем риск развития РЭ для конкретной пациентки (низкий, высокий). Низкая вероятность развития рака —  $p = 0,0-0,49$ , высокая вероятность развития рака —  $p = 0,5-1,0$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ГПЭ

В нашем исследовании было выявлено, что наиболее клинически и статистически значимыми факторами риска прогрессирования патологического процесса эндометрия, имеющими высокий показатель относительного риска (ОР) (больше 1) и доверительный интервал 95% ( $p < 0,05$ ), являются: рецидивирование ГПЭ, ожирение, выраженный

кровоток при ультразвуковом исследовании (УЗИ) с цветовым доплеровским картированием (ЦДК), синдром поликистозных яичников (СПКЯ), патологические образования яичников в анамнезе, бесплодие (первичное и вторичное), СД 2 типа, сочетанная патология матки (миома и/или аденомиоз), наследственнаяотягощенность онкозаболеваниями, гипертоническая болезнь, возраст 50 лет и старше.

### ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ГПЭ

Мы установили, что уровень экспрессии гена плотных межклеточных контактов Claudin-3 снижается в эпителии мембран клеток и повышается его цитоплазматический уровень в ряду: гиперплазии без атипии ( $3,5 \pm 0,6$  и  $0,7 \pm 0,1$ ), гиперплазии с атипией ( $2,5 \pm 0,7$  и  $1,5 \pm 0,6$ ), РЭ ( $0,7 \pm 0,1$  и  $3,5 \pm 0,8$ ) ( $p < 0,05$ ). Изменения экспрессии клаудинов часто ассоциируются с раковыми опухолями различной локализации, что свидетельствует об их потенциальном участии в онкогенезе [12].

Нами выявлено, что уровень экспрессии гена супрессора опухолевого роста PTEN снижается как в строме, так и в паренхиме в ряду: гиперплазии без атипии ( $82,7 \pm 9,2\%$  и  $82,2 \pm 10,1\%$ ), гиперплазии с атипией ( $46 \pm 2,8\%$  и  $45 \pm 2,4\%$ ), РЭ ( $10 \pm 3,2\%$  и  $7 \pm 2,1\%$ ) ( $p < 0,05$ ). По мнению ряда авторов, опухоль-супрессорный белок PTEN, являющийся биологическим антиподом киназы PI3K, считается одним из наиболее достоверных молекулярных маркеров раннего канцерогенеза [13].

При оценке показателя Ki67 нами было выявлено его возрастание как в строме, так и в паренхиме в ряду: гиперплазии без атипии ( $21,3 \pm 3,4\%$  и  $34,9 \pm 5,5\%$ ), гиперплазии с атипией ( $45,1 \pm 3,7\%$  и  $55 \pm 4,3\%$ ), РЭ ( $47,2 \pm 4,1\%$  и  $88,1 \pm 4,9\%$ ) ( $p < 0,05$ ). Согласно мнению ряда исследователей, выраженная экспрессия Ki67 указывает на наличие высокого пролиферативного потенциала и в определенных условиях способна внести существенный вклад в реализацию канцерогенеза [14, 15].

Согласно полученным результатам наших исследований, в ткани эндометрия в ряду от простой гиперплазии до РЭ отмечено стабильное возрастание уровня экспрессии ALDH1A1, наиболее ярко эта тенденция видна в иммуногистохимических препаратах на примере окрашивания эпителиальных ядер. При гиперплазии эндометрия без атипии доля окрашенных ядер составляет менее 0,5%, а по мере прогрессирования клеточной и тканевой атипии этот показатель повышается до 20,2% (в группе атипичской гиперплазии), при РЭ составляет 18,4%. В ряде других исследований было выявлено, что высокий показатель ALDH1 — независимый фактор неблагоприятного прогноза при заболевании эндометрия [16, 17].

Было установлено, что в исследованных препаратах ткани эндометрия уровень экспрессии маркера Musashi1 в ядрах стабильно возрастал при появлении клеточной (вместе с тканевой) атипии. Так, в контрольной группе и при гиперплазии эндометрия без атипии его уровень был близок к 0, а в группе атипичской гиперплазии составлял 4,3%, резко возрастая при РЭ (составлял в среднем 23%). Согласно данным литературы, в эндометриоидной аденокарциноме показатель Musashi1 значительно увеличивается и имеет более широкое распространение [18, 19]. Высокая экспрессия Musashi1

\* — умножение;  $X_1$  — ожирение;  $X_2$  — СПКЯ;  $X_3$  — рецидивирование ГПЭ;  $X_4$  — патологические образования яичников;  $X_5$  — бесплодие (первичное и вторичное);  $X_6$  — УЗИ с ЦДК — выраженный кровоток;  $X_7$  — гипертоническая болезнь;  $X_8$  — СД 2 типа;  $X_9$  — сочетанная патология матки (миома и/или аденомиоз);  $X_{10}$  — наследственнаяотягощенность онкозаболеваниями;  $X_{11}$  — возраст 50 лет и старше;  $X_{12}$  — Claudin-3 (мембранный эпителий);  $X_{13}$  — PTEN (суммарно — паренхима и строма);  $X_{14}$  — Ki-67 (суммарно — паренхима и строма);  $X_{15}$  — ALDH1A1;  $X_{16}$  — Musashi1;  $X_{17}$  — Oct4;  $X_{18}$  — CD117;  $X_{19}$  — NOXA10.

в эмбриональном эндометрии и клетках эндометриальной аденокарциномы предполагает, что Musashi1-положительные клетки обладают некоторыми свойствами, характерными для стволовых клеток, такими как высокий пролиферативный потенциал и мультипотентность [18]. Роль Musashi1 в CSC может быть связана с аномальными механизмами клеточного цикла и апоптоза, как показали Gotte et al. [20]. Эти новые исследования свидетельствуют о Musashi1 как о новой интересной мишени воздействия и открывают широкие перспективы для терапии РЭ.

Иммуногистохимический анализ ткани эндометрия всех пациенток выявил стабильное увеличение уровня экспрессии Oct4 в группах сравнения. В ядрах эпителия в контрольной группе этот показатель составил 0,13%, в группе ГПЭ эндометрия без атипичии он был приближен к 1%, в группе атипичической гиперплазии эндометрия отмечено его резкое возрастание до 18%, а при РЭ окрашенных клеток было в среднем 17,5%. Аномальная экспрессия генов Oct4 в карциномах эндометрия была отмечена и в других работах [21–23].

Было выявлено стойкое увеличение уровня экспрессии CD117 в ряду от пролиферативного эндометрия до рака, отмечено значительное увеличение фокусов окрашивания в ядрах эпителия ( $0,67 \pm 0,7\%$ ,  $0,23 \pm 0,45\%$ ,  $18,3 \pm 17,3\%$ ,  $17,6 \pm 2,4\%$  в 1–4 группах соответственно). В другой работе, посвященной исследованию CD117 в гиперплазированном эндометрии, было установлено, что его иммуногистохимическое выражение было локальным и слабым в нормальном эндометрии, а при простой и сложной гиперплазии эндометрия — сильным и диффузным [24]. Опухолевые стволовые клетки эндометрия рассматриваются в качестве потенциальной терапевтической мишени, а маркер CD117 может быть использован для их идентификации [25].

Экспрессия NOXA10 в тканях эндометрия была подвержена следующей тенденции: ее уровень постепенно возрастал в ряду от пролиферативного эндометрия к атипичической гиперплазии, несколько снижаясь при раке. Наиболее выраженные различия в уровне экспрессии этого белка были выявлены в ядрах эпителия. В группе сравнения и при гиперплазии без атипичии экспрессия NOXA10 была близка к нулю, резко возрастая при атипичической гиперплазии ( $20,9 \pm 15,3\%$ ), а при аденокарциноме процент окрашенных клеток имел тенденцию к небольшому снижению, составляя в среднем  $18,5 \pm 7\%$ . В другом исследовании также была изучена экспрессия NOXA10 в нормальном и патологически измененном эндометрии: никаких существенных различий в выражении NOXA10 между нормальным и гиперплазированным эндометрием обнаружено не было, а количество NOXA10 было снижено в эндометрии аденокарциномы по сравнению с нормальным эндометрием [26]. Другими авторами было обнаружено, что снижение экспрессии NOXA10 в эндометрии сильно коррелирует с увеличением степени злокачественности опухоли и связано с метилированием промотора NOXA10. Принудительная экспрессия NOXA10 в клетках карциномы эндометрия ингибирует инвазивный рост опухоли у мышей [27].

Следует отметить, что в целом направление таргетной терапии при заболеваниях эндометрия находится еще на начальном этапе развития, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований, подтверждающих ее эффективность [28–30]. В то же время оценка молекулярных показателей в прогнозировании течения патологи-

ческих процессов эндометрия требует внедрения уже в настоящее время.

Мы полагаем, что на современном этапе определяющее значение в выборе лечебной тактики должно иметь морфологическое заключение, подкрепленное данными молекулярно-биологических исследований, которые нивелируют возможную ошибку патоморфолога при оценке степени тяжести тех или иных морфологических изменений, а также в ряде случаев опережают эти изменения.

Именно интегральный анализ данных клинического, морфологического и иммуногистохимического исследований дает результативную возможность ранней диагностики заболевания, прогнозирования его развития и характера течения.

Дальнейшая прогностическая оценка позволила выявить, что низкая степень риска развития РЭ имела место у 30 женщин из 1-й группы, 65 пациенток из 2-й группы и у 4 больных из 3-й группы. А высокая степень риска развития РЭ имела место у 2 женщин из группы сравнения, 16 больных из 2-й группы и у 51 женщины из 3-й группы.

Таким образом, полученные результаты клинико-патогенетических особенностей в исследуемых группах больных позволяют эффективно определить степень риска прогрессирования патологического процесса и злокачественной трансформации эндометрия, что, несомненно, представляет особый интерес для проведения дифференцированной тактики ведения пациенток с заболеваниями эндометрия в перименопаузальном возрасте.

#### ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Всем исследованным пациенткам было проведено консервативное и/или оперативное лечение. Объем и варианты оперативных вмешательств у обследованных женщин оказались следующими: экстирпация матки с маточными трубами выполнена 55 пациенткам. Вопрос об удалении яичников каждый раз решали индивидуально, что определялось состоянием яичников, а также выраженностью экстрагенитальных заболеваний и рядом других факторов. В этом контексте заслуживают внимания данные Г.М. Мамаевой [31], свидетельствующие, что в 92,3% случаев ГПЭ сочетается с гормонально-активным патологическим субстратом в гонадах, который в 76,3% может быть выявлен только морфологически, т. е. ни клинические, ни инструментальные методы исследования не дают возможность диагностировать подобную патологию [32].

К применению абляции эндометрия относились настоятельно, т. к. многими исследователями доказаны возможность асимптомного существования остаточных участков эндометрия и вероятность их последующей малигнизации после проведенной абляции [33]. Однако ввиду наличия у пациенток серьезного экстрагенитального заболевания либо настойчивого желания женщины сохранить матку 3 пациенткам была проведена абляция эндометрия. Существует мнение, что правильно проведенное резектоскопическое лечение может быть альтернативой гистерэктомии у женщин с атипичической гиперплазией эндометрия, которые отказываются от проведения гистерэктомии или подвергаются высокому риску при ее проведении [33].

Пациенткам, у которых был выявлен ГПЭ без атипичии (2-я группа), проводилась консервативная терапия препаратами прогестерона в непрерывном режиме (медросипрогестерон в дозе 10–20 мг/сут или норэтистерон 10–15 мг/сут; дидрогестерон 10–20 мг/сут; микрони-



зированный прогестерон 200 мг/сут либо применялась левоноргестрел-высвобождающая внутриматочная система (ЛНГ-ВМС) не менее 6 мес. Длительность лечения варьировала от 6 до 12 мес. согласно рекомендациям Guideline № 67 [34].

В случаях атипической гиперплазии эндометрия применяли пероральные прогестагены, ЛНГ-ВМС, ингибиторы ароматазы и агонисты ГнРГ (в дозе 1 ампула 3,75 мг внутримышечно каждые 28 дней в течение 6 мес.) [34, 35].

В нашем исследовании после лечения всем пациенткам выполнялась аспирационная пайпель-биопсия эндометрия каждые 3 мес. до достижения гистологических критериев отсутствия признаков ГПЭ. К критериям излеченности ГПЭ без атипии относили исчезновение клинической симптоматики заболевания и отсутствие признаков ГПЭ при УЗИ (не более 12 мес. терапии), при условии отсутствия рецидивов заболевания в течение всего периода наблюдения.

В случае проведения консервативной терапии при атипической гиперплазии эндометрия критериями эффективности лечения считали исчезновение клинических проявлений заболевания, отсутствие УЗ-признаков ГПЭ (с обязательным доплерометрическим измерением скорости кровотока, пульсового индекса и индекса резистентности) и получение 2-х последовательных отрицательных результатов биопсии эндометрия (проводилась каждые 3 мес.) после успешно проведенного консервативного лечения (не более 12 мес.). При отсутствии рецидивов заболевания в течение всего периода наблюдения контрольные исследования проводились каждые 3–6 мес. в течение первых 2-х лет, далее — каждые 6–12 мес. Аналогичная тактика рекомендована в последнем международном руководстве по ведению пациенток с гиперплазией эндометрия [34].

Критериями неуспешного консервативного лечения ГПЭ являются прогрессирование патологического процесса — переход гиперплазии эндометрия к атипии и раку, а также если спустя 12 мес. терапии отсутствует гистологическая регрессия гиперплазии; есть рецидив гиперплазии эндометрия после завершения лечения; сохраняются маточные кровотечения; женщина отказывается от наблюдения, проведения исследований и выполнения медицинских рекомендаций. Аналогичная тактика рекомендована в Guideline № 67, опубликованном в 2016 г. [34].

Ретроспективный анализ стандартной терапии ГПЭ в сопоставлении с выявленными степенями риска злокачественной трансформации эндометрия выявил следующие особенности тактики ведения и лечения больных. Консервативная терапия оказалась эффективной, не было отмечено рецидивов за все время наблюдения у 64 из 65 пациенток с ГПЭ без атипии с выявленным низким риском злокачественной трансформации. Консервативная терапия оказалась неэффективной у 14 из 16 женщин с ГПЭ без атипии с выявленным высоким риском малигнизации, в связи с чем им было рекомендовано оперативное лечение.

Следует отметить, что в подавляющем большинстве случаев ( $n=51$ ) у женщин с атипической гиперплазией выявлен высокий риск малигнизации, отмечено всего 4 случая низкого риска онкотрансформации процесса. Интересен тот факт, что у 2 пациенток с атипической гиперплазией и выявленным низким риском, которые отказались от радикальных методов лечения, консервативная терапия оказалась эффективной.

Итак, ретроспективный анализ сопоставления выявленных групп риска развития злокачественной трансформации

и исходов лечения позволил определить, что ни у одной из пациенток с рассчитанным низким риском злокачественной трансформации патологического процесса эндометрия за все время наблюдения не было выявлено прогрессирующей гистологической картины заболевания в сторону рака: все пациентки были излечены, а у женщин, подвергшихся оперативному лечению, гистологическая картина соответствовала той же стадии, что и при первом обращении к врачу. У большинства пациенток с высоким риском злокачественной трансформации было выявлено прогрессирование процесса либо развитие РЭ.

## Выводы

На основании полученных результатов исследования были сформулированы следующие выводы:

1. Наиболее клинически и статистически значимыми факторами риска прогрессирования патологического процесса эндометрия являются: рецидивирование ГПЭ, ожирение, выраженный кровоток при УЗИ с ЦДК, СПКЯ, патологические образования яичников в анамнезе, бесплодие (первичное и вторичное), СД 2 типа, сочетанная патология матки (миома и/или аденомиоз), наследственная отягощенность онкозаболеваниями, гипертоническая болезнь, возраст 50 лет и старше.
2. Показатели экспрессий ALDH1A1, Musashi1, Oct4, CD117, HOXA10 возрастают в ряду от простой до атипической гиперплазии и аденокарциномы эндометрия, что свидетельствует о вовлеченности дифференцирования стволовых клеток эндометрия в прогрессирование патологического процесса и злокачественной трансформации эндометрия.
3. Сочетанное определение клинических и молекулярно-биологических особенностей с использованием многофакторного анализа методом бинарной логистической регрессии позволило разработать способ определения степени риска прогрессирования патологического процесса эндометрия и научно обоснованно сформировать группы пациенток с низкой и высокой степенью онкологического риска.
4. Дифференцированный подход к тактике ведения больных с ГПЭ в перименопаузальном возрасте базируется на выявлении степени риска развития РЭ (низкая, высокая) и соответствующем выборе медикаментозной или хирургической тактики лечения.

Таким образом, полученные результаты исследования позволяют утверждать, что на современном этапе развития науки в алгоритм диагностики ГПЭ должно быть включено определение уровней иммуногистохимических маркеров с последующим осуществлением прогнозирования степени риска развития РЭ и, соответственно, дальнейшего дифференцированного подхода к лечению.

## Литература

1. Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В. Гиперплазия эндометрия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 90 с. [Dobrokhotova Yu.E., Saprykina L.V. Gipiplaziya endometriya. M.: GEOTAR-Media, 2016. 90 s. (in Russian)].
2. Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М.: Димитрейд График Групп, 2007. 216 с. [Ashrafyan L.A., Kiselev V.I. Opuhohli reproduktivnykh organov (etiologiya i patogenez). M.: Dimitreyd Grafik Grupp, 2007. 216 s. (in Russian)].
3. Baak J.P., Mutter G.L., Robboy S. et al. The molecular genetics and morphometry-based endometrial in-traepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 WHO classification system // Cancer. 2005. Vol. 103 (11). P. 2304–2312.

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

# 20

## 20 ЛЕТ В ЦЕНТРЕ МЕДИЦИНСКИХ КОНГРЕССОВ, КОНФЕРЕНЦИЙ, ВЫСТАВОК

Тел.: +7 (495) 721-88-66  
E-mail: expo@mediexpo.ru  
Web: mediexpo.ru



**МНЭ МЕДИ Экспо**

### НАША ЦЕЛЬ – ЗДОРОВАЯ РОССИЯ

#### МЕРОПРИЯТИЯ 2018 ГОДА

##### 20–22 МАРТА

XXIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием

**Традиции и новации клинической лабораторной диагностики**

##### 3–5 АПРЕЛЯ

XXIV Всероссийский Конгресс с международным участием и специализированной выставочной экспозицией

**Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья**

##### 10 АПРЕЛЯ

Сессия №20

**Формы медицинской документации: время перемен**

##### 22–24 МАЯ

XII Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов

**Радиология**

##### 22–24 МАЯ

7-й Московский международный курс под эгидой ISUOG и РАСУДМ

**Актуальные вопросы ультразвуковой диагностики в медицине матери и плода**

##### 22–24 МАЯ

X Юбилейная Всероссийская научно-практическая конференция

**Функциональная диагностика**

##### 24 МАЯ

Сессия №21

**Особые социальные группы: роль терапевта поликлиники**

##### 5–8 ИЮНЯ

XXXI Международный конгресс с курсом эндоскопии

**Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний**

##### 27–29 ИЮНЯ

XI Региональный научно-образовательный форум и Пленум Правления Российского общества акушеров-гинекологов

**Мать и Дитя**

##### 10 СЕНТЯБРЯ

Сессия №22

**Клинические рекомендации для терапевта поликлиники**

##### 13–14 СЕНТЯБРЯ

Конгресс Стопа & Голеностопный сустав  
**ASTAOR-ESSKA-AFAS-RUSFAS**

##### 26–28 СЕНТЯБРЯ

XIX Всероссийский научно-образовательный форум

**Мать и Дитя**

##### 6 НОЯБРЯ

Сессия №23

**Вчера – студенты, сегодня – терапевты поликлиники**

##### 21–23 НОЯБРЯ

XI Всероссийский образовательный конгресс

**Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии**



**БОЛЕЕ 250  
НАЦИОНАЛЬНЫХ  
И МЕЖДУНАРОДНЫХ  
КОНГРЕССОВ**



**БОЛЕЕ 130 000  
УЧАСТНИКОВ**



**БОЛЕЕ 1000 ГОРОДОВ  
РОССИИ, СТРАН СНГ,  
ЕВРОПЫ, США, АЗИИ**



## Организаторы:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
- Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ)
- Общество репродуктивной медицины и хирургии (ОРМХ)
- Российская ассоциация гинекологов-эндоскопистов (РАГЭ)
- Российская ассоциация эндометриоза (РАЭ)
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»



## XXXI МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС С КУРСОМ ЭНДОСКОПИИ

# НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

## В диагностике и лечении гинекологических заболеваний

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России  
(ул. Академика Опарина, д. 4)

**5–8 июня 2018 года**

### Руководители конгресса:

**Адамян Л.В.**, академик РАН, профессор, заместитель директора ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, президент Российской ассоциации гинекологов-эндоскопистов

**Сухих Г.Т.**, академик РАН, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, зав. кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФППО педиатров ММА им. И.М. Сеченова

### ПРИ УЧАСТИИ

- Американской ассоциации гинекологов-лапароскопистов (AAGL)
- Европейской ассоциации по гинекологической эндоскопии (ESGE)

Международный конгресс проводится совместно с ведущими учеными, признанными авторитетами современной гинекологии России, СНГ, ближнего и дальнего зарубежья, и при участии международных экспертов в области гинекологической хирургии:

**S. Bettocchi (Италия), M. Brannström (Швеция), V. Cela (Италия), J. Deprest (Бельгия), A. Ebert (Германия), C. Exacoustos (Италия), A. Graziottin (Италия), J. Hamou (Франция), J. Keckstein (Австрия), Ph. Koninckx (Бельгия), E. Leblanc (Франция), M. Malzoni (Италия), M. Tahlak (ОАЭ), Yo. Ota (Япония), I. Ota (Япония), A. Setúbal (Португалия), H.-R. Tinneberg (Германия), R. Tozzi (Италия), A. Ussia (Италия), A. Wattiez (Франция), E. Zupi (Италия), и др.**

В центре программы – ежедневные интерактивные видеотрансляции хирургических вмешательств из трех операционных залов Центра с online обсуждением тактики лечения в конкретном клиническом случае, хирургической техники и приемов, послеоперационного ведения.

В рамках конгресса состоится **тренинг по лапароскопической хирургии Winner's Course** под руководством **проф. А. Wattiez (Франция)** и **акад. Л.В.Адамян.**

Крайний срок подачи тезисов – 20 апреля 2018 года.

Подробная информация, регистрация на сайте [www.mediexpo.ru](http://www.mediexpo.ru)

 **МЕДИ Экспо**

сайт  
для практикующих  
врачей

всегда на связи



[www.rmj.ru](http://www.rmj.ru)



Реклама

Полные тексты статей  
и рекомендации для практикующих врачей.

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы  
в разделе «Избранное» после регистрации  
в личном кабинете!