

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И АЛГОРИТМЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ / ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

COVID-19

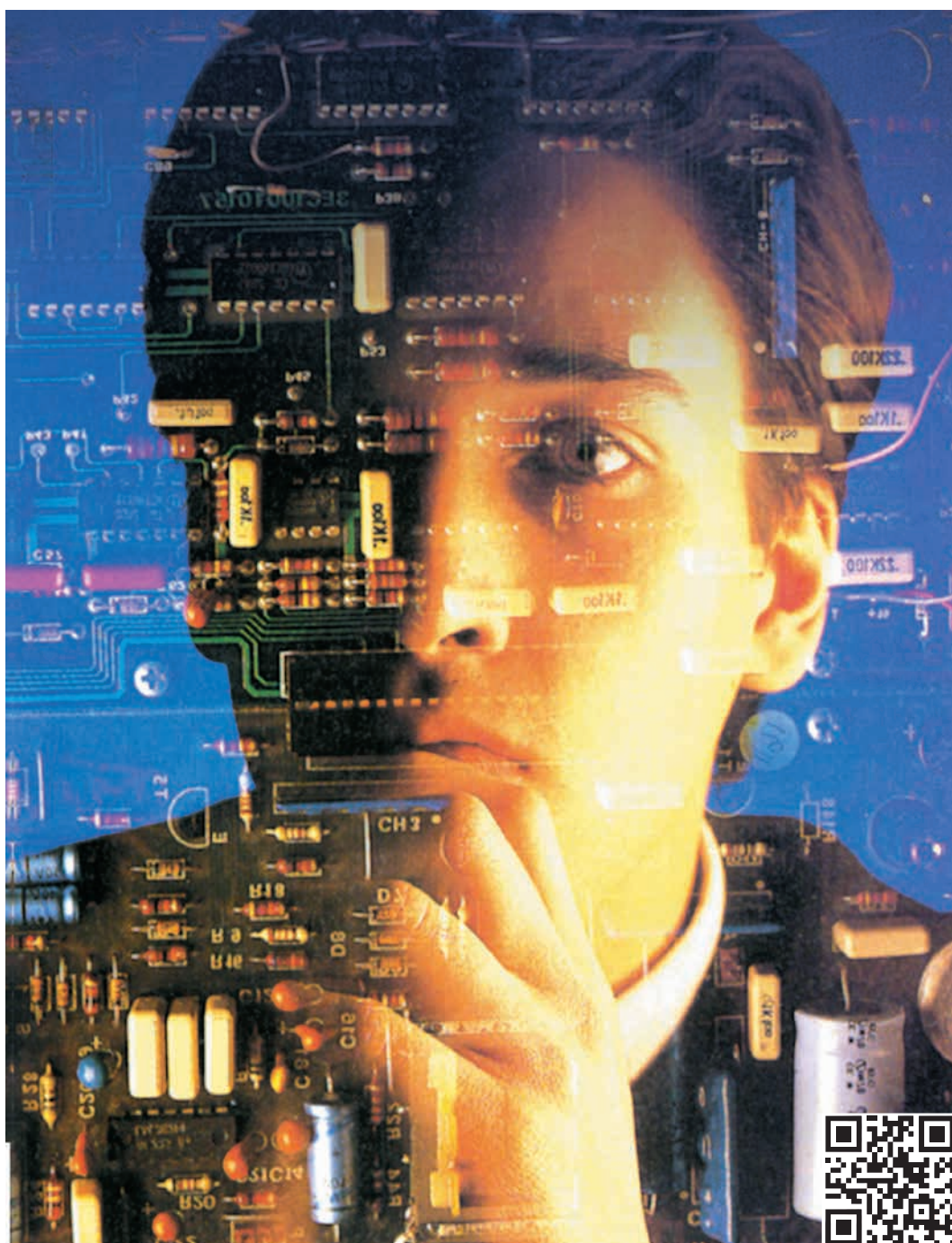
Вакцинация беременных: оперативная информация; региональные аспекты вакцинопрофилактики в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Холестатические заболевания печени: алгоритмы диагностики и лечения; гетеротопия слизистой оболочки желудка в проксимальном отделе пищевода; потенциальная роль кишечной микробиоты в формировании болезни Альцгеймера

РЕВМАТОЛОГИЯ

Влияние бессимптомной гиперурикемии на течение коморбидной патологии у пациентов с остеоартритом; кардиоваскулярная безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов



ХОНДРОГАРД®

АКТИВНАЯ ЗАЩИТА ОТ ОСТЕОАРТРИТА



БРЕНД № 1
среди инъекционных
препаратов
Хондроитина
сульфата²

СПОСОБСТВУЕТ:

УСКОРЕНИЮ
ВОССТАНОВЛЕНИЯ ХРЯЩА¹

УМЕНЬШЕНИЮ
БОЛИ¹

УЛУЧШЕНИЮ
ПОДВИЖНОСТИ СУСТАВОВ¹



ЛП-Н (000042)-(РГ-РУ)

ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТ

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

- ОБШИРНАЯ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА^{3,4,5}
- УДОБНАЯ УПАКОВКА № 25 НА КУРС ЛЕЧЕНИЯ

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Хондрогард®, РУ ЛП-Н (000042)-(РГ-РУ) от 19.03.2020.
2. Согласно данным баз ООО «АЙКЬЮБИА Солюшнс» «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ», «Бюджетный аудит (искл. ДЛО и РЛО) в РФ», «ДЛО (ОНЛС/ВЗН) в РФ» и «Региональная льгота в РФ», по итогам 2020 года бренд Хондрогард® является лидером по объему продаж в упаковках и в рублях в оптовых ценах среди лекарственных препаратов группы М01АХ25 «Хондроитина сульфат» (классификация АТХ) в лекарственных формах для парентерального введения. Источники: данные ООО «АЙКЬЮБИА Солюшнс», полученные из баз данных: «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ», «Бюджетный аудит (искл. ДЛО и РЛО) в РФ», «ДЛО (ОНЛС/ВЗН) в РФ» и «Региональная льгота в РФ», февраль 2021 года.
3. Торшин И.Ю., Лиля А.М., Наумов А.В., Кочиш А.Ю., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Сарвилина И.В., Галустьян А.Н., Громов А.Н., Хаджидис А.К., Васильева Л.В., Евстратова Е.Ф., Удвоика М.И., Громова О.А. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогард. ФАРМАКОЭКОНОМИКА, Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология, 2020; 13 (4): 388–399. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.066>.
4. Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств 1). Клинические рекомендации МЗ РФ «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста», – 2020. – 122 с. URL: <http://rosminzdrav.ru/#/recomend/616>.
5. Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств 1). Клинические рекомендации МЗ РФ «Падения у пациентов пожилого и старческого возраста», – 2020. – 80 с. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/600>.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Реклама



Содержание

COVID-19

Вакцинация беременных против COVID-19: оперативная информация А.Л. Заплатников, А.А. Гирина	4
---	---

Региональные аспекты вакцинопрофилактики в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 А.В. Дмитриев, Н.В. Федина, Р.А. Гудков, В.И. Петрова, А.Л. Заплатников	5
--	---

Пандемия новой коронавирусной инфекции в Кабардино-Балкарской Республике. Опыт региона М.С. Шогенова, С.Х. Хутуева, И.Б. Тлупова, М.А. Аккиева, Л.С. Шогенова	9
---	---

C-реактивный белок в оценке пациентов с респираторными симптомами до и в период пандемии COVID-19 Е.А. Андреева	14
---	----

Пациент с ГЭРБ после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Рациональная фармакотерапия на клиническом примере И.Г. Пахомова	18
---	----

БОЛЕЗНИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Роль неинвазивной вентиляции легких в комплексной терапии больных хронической обструктивной болезнью легких с гиперкапнической дыхательной недостаточностью Н.А. Кузубова, О.Н. Титова, Д.Б. Складарова	23
---	----

Опыт применения препарата инозин пранобекс у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями Е.В. Мелехина, А.Д. Музыка, Ж.Б. Понежева, А.В. Горелов	27
---	----

НЕВРОЛОГИЯ

Фармакорезистентная эпилепсия. Клиническая лекция А.С. Котов, К.В. Фирсов, Е.А. Санду	33
---	----

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ

Разработка инновационной программы для профилактики суставного болевого синдрома у пациентов с высокими рисками его возникновения в амбулаторной практике М.А. Страхов, А.А. Шишкин, В.А. Бондаренко, Н.В. Загородний, К.А. Егизарян, А.А. Ахпашев, Т.Г. Гаев, Н.В. Шавалева, В.Ю. Левков	40
--	----

Проблемы безопасности лечения пациентов с дорсалгией П.Р. Камчатнов, А.В. Чугунов, З.А. Ашалмагомедова, А.М. Шемшединова	48
---	----

Ассоциация вируса герпеса человека 6 типа с синдромом хронической тазовой боли: клиническое наблюдение В.П. Ковальк, К.И. Юрлов, М.А. Гомберг, А.Н. Шувалов, В.В. Малиновская, А.А. Куц	53
--	----

РЕВМАТОЛОГИЯ

Влияние бессимптомной гиперурикемии на течение коморбидной патологии у пациентов с остеоартритом и возможности ее коррекции В.И. Мазуров, И.З. Гайдукова, Р.А. Башкинов, А.Ю. Фонтуренко, М.С. Петрова, О.В. Инамова	56
--	----

Эффективность и безопасность использования фенилбутазона для внутримышечного введения при остеоартрите коленного сустава В.А. Нестеренко, А.Е. Каратеев, В.А. Зеленев, Е.Г. Зоткин	63
---	----

Место и роль парентеральной формы хондроитина сульфата в терапии остеоартрита: мультидисциплинарный Консенсус А.М. Лиля, О.Н. Ткачева, А.В. Наумов, Л.И. Алексеева, А.Ю. Кочиш, Ю.В. Котовская, А.П. Рачин, И.В. Сарвилина	68
--	----

Кардиоваскулярная безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов Н.В. Чичасова, А.М. Лиля	75
---	----

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Холестатические заболевания печени: алгоритмы диагностики и лечения Т.Е. Полунина	81
---	----

Гетеротопия слизистой оболочки желудка в проксимальном отделе пищевода: исторический ракурс и современный взгляд А.И. Долгушина, А.О. Хихлова, Е.Р. Олевская, О.В. Науменко	87
--	----

Потенциальная роль кишечной микробиоты в формировании болезни Альцгеймера Г.Р. Бикбавова, С.И. Лопата, М.Б. Кидалов, В.А. Ахмедов	93
--	----

ГЕРИАТРИЯ

Дефицит и недостаточность витамина D, факторы риска и его коррекция у людей пожилого возраста Ю.А. Сафонова, Н.В. Торопцова	96
---	----

ХИРУРГИЯ

Интегральные гематологические индексы как маркер развития пострезекционной печеночной недостаточности С.С. Дунаевская, К.В. Сачивко, А.А. Косик, М.А. Бережная, А.Н. Наркевич	101
--	-----

PMЖ

№ 6, 2021

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

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

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинские редакторы

М.В. Челюканова,
И.А. Королева

редакторы-корректоры

В.Н. Калинина,
Т.В. Дека

директор по развитию

А.М. Шутая

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

М.М. Андриянова

дизайн

Д.Б. Баранов
В.В. Рочев

отдел распространения

М.В. Казаков
Е.В. Федорова
Е.А. Шиндяпина

техническая поддержка и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3
Тираж 75 000 экз. Заказ № 295926

Распространяется по подписке (индекс 57972)

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

Свидетельство о регистрации средства
массовой информации

ПИ №ФС77-73421 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей,
в связи с чем на него не распространяются требования
Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ
«О защите детей от информации,
причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов без
письменного разрешения редакции не допускается

Цена свободная

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

Импакт-фактор РИНЦ 2018 – 0,628

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

29.06.2021

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «PMЖ»

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

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

Титульный лист должен содержать:

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

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

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

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

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

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

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

Резюме к обзору литературы не структурируется.

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

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

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

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

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, 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 5–10 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

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

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

Заплатников А.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. неонатологии, кафедра педиатрии, проректор по учебной работе, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Вакцинация беременных против COVID-19: оперативная информация

Профессор А.Л. Заплатников¹, к.м.н. А.А. Гирина²

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

²БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск

РЕЗЮМЕ

Беременные женщины относятся к группе риска по тяжелому течению COVID-19, преждевременным родам и другим неблагоприятным исходам беременности. Предварительные данные свидетельствуют о том, что вакцинация против новой коронавирусной инфекции во время беременности защищает от тяжелого течения COVID-19 и не сопровождается неблагоприятным влиянием на беременность и плод. Однако окончательные выводы о безопасности и эффективности иммунизации беременных женщин против COVID-19 можно будет сделать только после получения всех результатов продолжающихся в настоящее время исследований.

Ключевые слова: пандемия, COVID-19, новая коронавирусная инфекция, беременные, вакцинация.

Для цитирования: Заплатников А.Л., Гирина А.А. Вакцинация беременных против COVID-19: оперативная информация. РМЖ. 2021;6:4–5.

ABSTRACT

COVID-19 vaccination of pregnant women: current information

A.L. Zaplatnikov¹, A.A. Girina²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

²Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk

Pregnant women are at risk for severe COVID-19, preterm birth, and other adverse outcomes during pregnancy. Preliminary data indicate that COVID-19 vaccination during pregnancy protects from the severe course of COVID-19 and is not accompanied by an adverse effect on pregnancy and the fetus. However, conclusions about the safety and efficacy of pregnant women immunization against COVID-19 will be possible only after receiving all the results of ongoing studies.

Keywords: pandemic, COVID-19, new coronavirus infection, pregnant women, vaccination.

For citation: Zaplatnikov A.L., Girina A.A. COVID-19 vaccination of pregnant women: current information. RMJ. 2021;6:4–5 (in Russ.).

Эпидемиологическая ситуация в мире по COVID-19 (Coronavirus disease 2019) остается очень тревожной [1]. Так, в мире с начала пандемии выявлено 181 176 715 случаев COVID-19, из которых 3 530 582 закончились неблагоприятно [1]. В Российской Федерации на 29 июня 2021 г. зарегистрировано 5 493 557 случаев новой коронавирусной инфекции COVID-19 и 134 545 летальных исходов [1, 2]. При этом следует подчеркнуть, что, несмотря на имеющиеся возможности иммунизации против COVID-19, темпы вакцинации в большинстве стран, в России в том числе, остаются недостаточными для достижения контроля над пандемией. Так, в Российской Федерации на 29 июня 2021 г. только 17 107 578 человек (11,7% населения) полностью привиты против COVID-19 [3]. Особую тревогу при этом вызывает низкий охват прививками лиц, имеющих высокий риск тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19. Учитывая, что беременные женщины относятся к группе риска, но не включены в официальный перечень подлежащих вакцинации, представляет интерес позиция регуляторных органов разных стран, а также экспертов, основанная на предварительных результатах проводимых в настоящее время исследований.

Так, в США результаты мониторинга безопасности вакцинации 35 691 беременной женщины (возраст от 16 до 54 лет)

против COVID-19 позволили сделать предварительный вывод о том, что иммунизация мРНК вакцинами (Pfizer–BioNTech, Moderna) не сопровождается неблагоприятным влиянием на беременность и плод, а течение и исходы беременности у иммунизированных и у непривитых женщин не имеют существенных различий [4]. На основании полученных результатов Комитет по иммунизации Центра контроля заболеваемости (CDC, США) на данный момент занимает следующую позицию: беременные подвержены повышенному риску тяжелого течения COVID-19, преждевременных родов и других неблагоприятных исходов беременности по сравнению с беременными женщинами без COVID-19. Вакцинация от COVID-19 во время беременности может защитить от тяжелого течения новой коронавирусной инфекции. Предварительные результаты свидетельствуют о безопасности иммунизации мРНК COVID-19-вакцинами для беременной и плода. При этом эксперты Комитета по иммунизации CDC считают, что решение о вакцинации женщины должна принимать самостоятельно, и только в случае необходимости — после консультации с врачом [5].

Обновленная позиция Постоянной комиссии по вакцинам Института Роберта Коха более сдержанна и констатирует, что на данный момент нет результатов контролируемых исследований использования вакцин от COVID-19

во время беременности, в связи с чем отсутствуют общие рекомендации по вакцинации беременных женщин. В то же время беременным женщинам с предыдущими заболеваниями и, как следствие, высоким риском тяжелого течения COVID-19 или с повышенным риском заражения из-за условий их жизни лечащим врачом может быть предложена вакцинация со II триместра после детального анализа клинико-anamnestических данных [6].

25 июня 2021 г. министр здравоохранения Российской Федерации М.А. Мурашко на заседании Координационного совета при Правительстве по борьбе с распространением коронавирусной инфекции сообщил, что с учетом положительных результатов доклинических исследований безопасности вакцины Гам-КОВИД-Вак, а также накопленных данных по ее эффективности и безопасности во время клинических исследований и пострегистрационном периоде, экспертным сообществом принято решение о снятии противопоказаний для применения данной вакцины у беременных. Таким образом, в России также появилась возможность вакцинации беременных с высоким риском тяжелого течения новой коронавирусной инфекции [7].

ВОЗ рекомендует беременным женщинам рассмотреть возможность вакцинации от COVID-19 на основе оценки пользы и риска [8]. При этом подчеркивается, что необходимо учитывать вероятные преимущества иммунизации

и имеющиеся данные о безопасности вакцинации беременных, а также эпидемиологическую ситуацию. Следует особо отметить, что ВОЗ не рекомендует проводить тестирование на беременность перед вакцинацией, откладывать беременность или прерывать беременность из-за прививки [8].

Таким образом, на данном этапе имеется возможность иммунизации беременных женщин против COVID-19 мРНК вакцинами (Pfizer–BioNTech, Moderna), а также векторной вакциной Гам-КОВИД-Вак, однако в каждом конкретном случае решение должно приниматься индивидуально, с учетом оценки соотношения риск/польза. Особо следует отметить, что все эксперты подчеркивают: несмотря на то, что предварительные результаты вакцинации беременных женщин не показали очевидных рисков для беременных, плодов и новорожденных, необходимо продолжить проводимые исследования. Окончательные выводы о безопасности и эффективности иммунизации беременных женщин против COVID-19 можно будет сделать только после получения результатов более длительного наблюдения, включая наблюдение за большим количеством женщин, в том числе вакцинированных на ранних сроках гестации [4–6].

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

Региональные аспекты вакцинопрофилактики в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19

Д.м.н. А.В. Дмитриев¹, к.м.н. Н.В. Федина¹, к.м.н. Р.А. Гудков¹,
к.м.н. В.И. Петрова¹, профессор А.Л. Заплатников²

¹ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить охват вакцинацией детей в возрасте от 0 до 18 лет в 2018–2020 гг. в Рязанской области, а также провести сравнительный анализ ежемесячного выполнения плана иммунизации в рамках национального календаря профилактических прививок у детей в возрасте от 0 до 18 лет в период первого года пандемии COVID-19.

Материал и методы: использовались данные ежемесячной и годовой формы № 6 «Сведения о контингентах детей и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний» (с 31 декабря 2018 г. по 31 декабря 2020 г.), а также данные ежемесячной и годовой формы № 5 «Сведения о профилактических прививках» (с января по декабрь 2020 г.) в Рязанской области. Проведено анонимное очное добровольное анкетирование 60 врачей-педиатров амбулаторного звена по вопросам новой коронавирусной инфекции.

Результаты исследования: охват вакцинацией в Рязанском регионе на протяжении 2018–2020 гг. остается на достаточно высоком уровне, не опускаясь ниже 95%. В течение 2020 г. выявилось резкое снижение охвата всеми календарными профилактическими прививками во II квартале 2020 г., что совпало с рекомендациями по временной приостановке вакцинальной активности в стране в апреле — мае указанного года. Отмена ограничительных мероприятий по иммунизации позволила с мая 2020 г. постепенно увеличить охват вакцинацией детского населения в Рязанском регионе с восстановлением до нормативных показателей уже к июню указанного года.

Заключение: пандемия COVID-19 в 2020 г. отразилась на вакцинальной активности региона в апреле — мае, что связано с введением ограничительных и карантинных мероприятий, однако к концу года охват профилактическими прививками выполнен в полном объеме, что, вероятно, обусловлено проведенными летом и осенью 2020 г. мероприятиями по «догоняющей» иммунизации.

Ключевые слова: пандемия, COVID-19, иммунизация, вакцинация, национальный календарь профилактических прививок, план иммунизации.

Для цитирования: Дмитриев А.В., Федина Н.В., Гудков Р.А. и др. Региональные аспекты вакцинопрофилактики в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. РМЖ. 2021;6:5–8.

ABSTRACT

Regional aspects of vaccination in the era of the COVID-19 pandemics

A.V. Dmitriev¹, N.V. Fedina¹, R.A. Gudkov¹, V.I. Petrova¹, A.L. Zaplatnikov²¹Ryazan State Medical University, Ryazan²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Aim: to assess the coverage of children aged 0–18 years with vaccination in 2018–2020 in the Ryazan region and to perform a comparative analysis of monthly immunization plan as a part of the national calendar of prophylactic immunization of children aged 0–18 years in the first year of the COVID-19 pandemic.

Patients and Methods: monthly and annual formulations No. 6 “Data on children and adults vaccinated against infections” (from December 31, 2018, to December 31, 2020) as well as monthly and annual formulations No. 5 “Data on preventive vaccinations” (from January to December 2020) in the Ryazan region were analyzed. Anonymous in-person voluntary questioning of 60 out-patient pediatricians on the novel coronavirus infection was performed.

Results: the coverage with vaccination in the Ryazan region in 2018–2020 is a rather high being at least 95%. In the second quarter of 2020, a significant reduction in the coverage with all calendar prophylactic vaccinations was reported being in line with the recommendations on the temporary suspension of vaccination in April–May 2020. The removal of limitations of immunization in May 2020 provided a gradual increase in the coverage of children of the Ryazan region with vaccination and the recovery to standard ratios in June 2020.

Conclusion: the COVID-19 pandemics in 2020 compromised vaccination plans in April–May as a result of limitations and quarantine. However, the vaccination plan was fully implemented by the end of 2020. This can be accounted for by vaccine runner-up measures realized in the summer and autumn of 2020.

Keywords: pandemics, COVID-19, immunization, vaccination, national calendar of prophylactic immunization, immunization plan.

For citation: Dmitriev A.V., Fedina N.V., Gudkov R.A. et al. Regional aspects of vaccination in the era of the COVID-19 pandemics. *RMJ*. 2021;6:5–8 (in Russ.).

АКТУАЛЬНОСТЬ

Проведение плановой иммунизации в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2, стало одной из многих проблем, с которыми столкнулось медицинское, и особенно педиатрическое, сообщество в 2020 г. [1–4]. Кадровый дефицит, сложность поддержания изоляционных мероприятий, ограничение посещаемости поликлиник, страх и негативизм родителей и другие факторы привели к снижению своевременной вакцинации детей с началом пандемии COVID-19 [5, 6]. Письмом Роспотребнадзора от 25 марта 2020 г. № 02/5067-2020-23 «О приостановлении вакцинации в субъектах» была минимизирована плановая иммунизация взрослого населения, за исключением вакцинопрофилактики в эпидемических очагах ввиду высокого уровня заболеваемости именно среди этой возрастной группы [7]. Данный документ не регламентировал вакцинацию детей, однако был расценен на местах как правовой документ и в отношении детского населения. Письмо Минздрава России от 14 апреля 2020 г. № 15-2/И/2-4706 «О вакцинации в настоящее время детей в рамках национального календаря профилактических прививок» наделило регионы правом самостоятельного принятия решения о временном приостановлении плановой иммунизации детского населения, что также негативно отразилось на вакцинопрофилактике и существенно нарушило схемы иммунизации детей в большинстве регионов РФ [8]. В Рязанском регионе плановая вакцинация была также приостановлена в апреле 2020 г. при сохраненной вакцинации новорожденных в родильных домах. Однако, учитывая опасность остановки плановой иммунизации и на основании письма Роспотребнадзора по Рязанской области от 13 мая 2020 г. № 5742-04 «О возможности проведения иммунизации детей», с мая 2020 г. была возобновлена работа по проведению профилактических прививок детям в рамках национального календаря [9]. Определенное влияние на вакцинацию оказывает скепсис в отношении ее

эффективности и безопасности у отдельных специалистов, что было продемонстрировано в исследованиях [10, 11].

Цель работы: оценить охват иммунизацией в 2018–2020 гг. в Рязанском регионе детей от 0 до 18 лет, а также провести сравнительный анализ ежемесячного выполнения плана иммунизации в рамках национального календаря профилактических прививок (НКПП) в 2020 г. у детей в возрасте от 0 до 18 лет на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен сравнительный анализ поквартального выполнения плана иммунизации в рамках НКПП в 2019–2020 гг. у детей в возрасте от 0 до 18 лет Рязанского региона. Используются данные ежемесячной и годовой формы № 6 «Сведения о контингентах детей и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний» (с 31 декабря 2018 г. по 31 декабря 2020 г.), а также данные ежемесячной и годовой формы № 5 «Сведения о профилактических прививках» (с января по декабрь 2020 г.) в Рязанской области.

Проводилось анкетирование среди 60 врачей-педиатров амбулаторного звена г. Рязани, специалистов различного возраста, стажа и опыта работы, по теме новой коронавирусной инфекции. Опрос проводился анонимно, очно, добровольно по разработанным опросникам с предлагаемыми вариантами ответов. Данные представляли в процентах.

Статистическая обработка полученных результатов проведена при помощи программы Statistica 6 (StatSoft, США). Рассчитывали доли выполненных вакцинаций от плановых. Сравнение было проведено между соответствующими месяцами 2019 и 2020 гг. Рассчитывали относительный риск (ОР) и его 95% доверительный интервал (ДИ). Для сравнения долей применяли крите-

рий χ^2 с поправкой по Йетсу. Разницу значений считали статистически значимой при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Охват вакцинацией детского населения

В соответствии с отчетными данными охват вакцинацией в Рязанском регионе на протяжении 2018–2020 гг. остается на достаточно высоком уровне, не опускаясь ниже 95% (табл. 1). При этом отмечается снижение количества детского населения с 2018 до 2020 г.: на 8% — новорожденных детей, на 10% — детей первого года жизни и на 16% — детей второго года жизни.

С учетом эпидемической значимости пневмококковой инфекции в Рязанской области особое значение придается вакцинации призывников в соответствии с постановлением Роспотребнадзора от 12 февраля 2020 г. № 11 [12]. Однако данный показатель по региону в 2018–2020 гг. был невысоким и составлял от 41,6% до 70%. В отдельных районах области в течение анализируемого периода вакцинация призывников не проводилась вообще или была невысока (охват составлял от 29,8% до 64,3%), что, вероятно, связано с организационными проблемами (см. табл. 1).

Анализ выполнения профилактических прививок среди детей в регионе в течение 2020 г. выявил резкое снижение охвата всеми календарными профилактическими прививками во II квартале 2020 г., что совпало с рекомендациями по временной приостановке вакцинальной активности в стране в апреле — мае указанного года (рис. 1).

При сравнительном анализе охвата прививками детей против коклюша в апреле 2019 г. и апреле 2020 г. было отмечено, что если в 2019 г. иммунизация была проведена на 111% от месячного плана, то в апреле 2020 г. — только на 9,9% от плана (ОР 0,089, 95% ДИ 0,082–0,096, $p < 0,0001$). Аналогичные данные получены и в отношении всех остальных прививок: в апреле 2019 г. против дифтерии и столбняка было вакцинировано 108% детей от плана, в то время как в апреле 2020 г. — 9,8% от плана (ОР 0,086,

Таблица 1. Охват детей профилактическими прививками в декретированные сроки и призывников (против пневмококковой инфекции) в 2018–2020 гг., %

Возраст	Вид прививки	2018	2019	2020
12 мес.	Вакцинация против дифтерии	96,3	96,5	96,1
12 мес.	Вакцинация против коклюша	96,3	96,5	96,1
12 мес.	Вакцинация 1 против полиомиелита	95,1	96,5	96,2
24 мес.	Вакцинация 2 против полиомиелита	96,2	96,6	96,2
24 мес.	Вакцинация против кори	97,1	97,5	97,2
24 мес.	Вакцинация против эпидемического паротита	97,1	97,5	97,2
24 мес.	Вакцинация против краснухи	97,1	96,7	97,2
Новорожденные	Вакцинация БЦЖ	97,1	97,3	96,6
12 мес.	Вакцинация против гепатита В	96,5	96,5	96,2
12 мес.	Вакцинация против пневмококка	96,3	96,3	96,2
Призывники	Вакцинация против пневмококка	58,9	41,6	70,0

95% ДИ 0,080–0,093, $p < 0,0001$); против полиомиелита — 129% и 9,8% от плана соответственно (ОР 0,076, 95% ДИ 0,071–0,082, $p < 0,0001$); против кори и эпидемического паротита — 119% и 6,8% от плана соответственно (ОР 0,057, 95% ДИ 0,052–0,063, $p < 0,0001$); против краснухи —

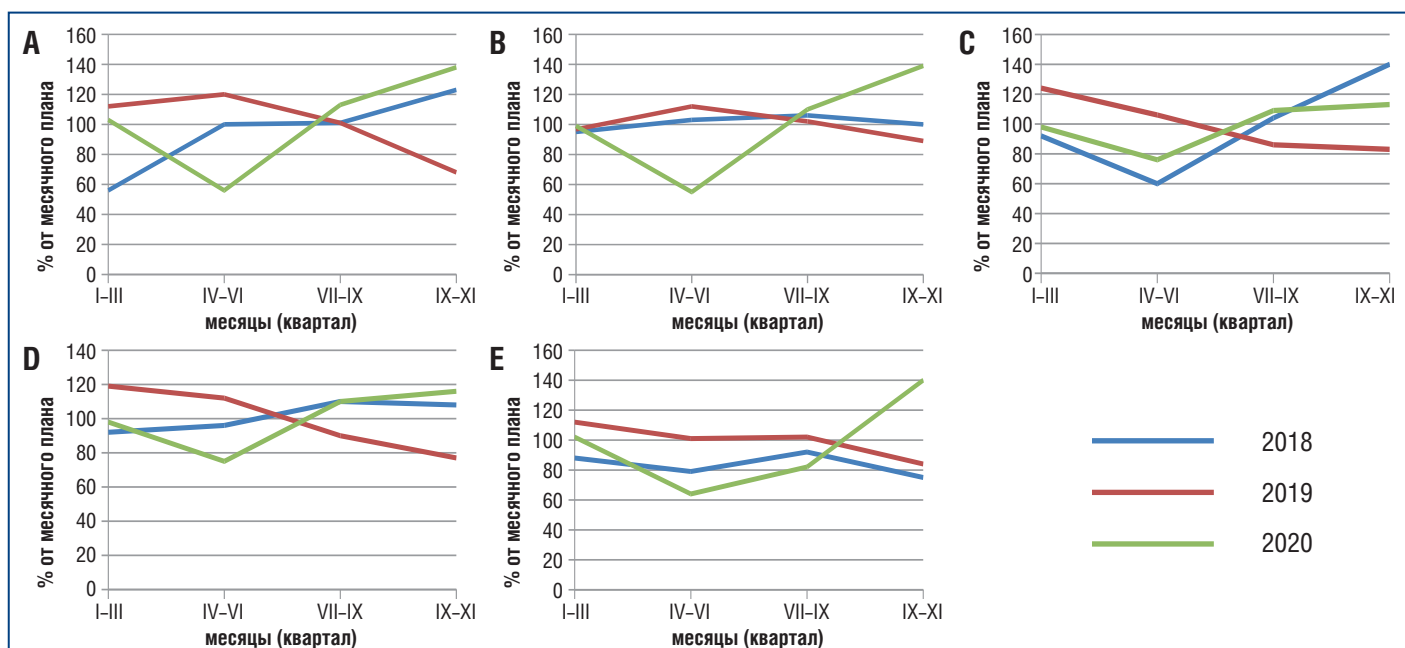


Рис. 1. Поквартальный охват вакцинацией детей за 2018–2020 гг. в Рязанском регионе (доля в процентах от месячного плана): А — против коклюша, дифтерии и столбняка; В — против полиомиелита; С — против кори и эпидемического паротита; D — против краснухи; E — против туберкулеза (БЦЖ)

123% и 6,7% от плана соответственно (ОР 0,054, 95% ДИ 0,049–0,060, $p < 0,0001$); против пневмококковой инфекции — 103% и 8,3% от плана соответственно (ОР 0,080, 95% ДИ 0,073–0,089, $p < 0,0001$); против туберкулеза (БЦЖ новорожденных) — 97% и 47% от плана соответственно (ОР 0,482, 95% ДИ 0,457–0,509, $p < 0,01$); против гепатита В — 111% и 9,4% от плана соответственно (ОР 0,085, 95% ДИ 0,078–0,092, $p < 0,0001$). В целом если в апреле 2019 г. всего было выполнено 7130 прививок, то в апреле 2020 г. — в 9,4 раза меньше ($p < 0,0001$). На этом фоне в апреле 2020 г. отмечается более высокая вакцинальная активность профилактики туберкулеза в роддомах, охват БЦЖ в апреле составил 47% от месячного плана.

Резкое снижение вакцинальной активности в указанный период создало угрозу повышения заболеваемости вакциноуправляемыми инфекциями среди детей. В связи с этим органами управления были выпущены рекомендации по возобновлению плановой иммунизации с выполнением всех противоэпидемических и профилактических мер (разобщение потоков, предварительная запись и т. д.) [9]. Указанные мероприятия позволили с мая 2020 г. постепенно увеличить охват вакцинацией детского населения в Рязанском регионе с восстановлением до нормативных показателей уже к июню указанного года. Так, прирост вакцинации против дифтерии, коклюша и столбняка по сравнению с апрелем в мае составил +35% и +108% в июне; против полиомиелита — +31% в мае и +107% в июне; против кори, эпидемического паротита и краснухи — +26% в мае и +179% в июне; БЦЖ-вакцинация — +19,5% в мае и +31% в июне; против гепатита В — +34% в мае и +105% в июне; от пневмококковой инфекции — +25,6% в мае и +77,7% в июне.

Рязанский регион является природным очагом по туляремии, в связи с чем проводится активная профилактика данного заболевания. Отмечено увеличение охвата вакцинацией всего населения региона, включая детей, в 2020 г. по сравнению с 2019 г. на 18,9% (ОР 1,189, 95% ДИ 0,946–1,493, $p < 0,001$). Охват вакцинацией детского населения против гриппа за 2020 г. сохранялся на высоком уровне и составил 99,1%.

Результаты анкетирования педиатров поликлиник

Проведено анкетирование 60 специалистов амбулаторного звена, стаж которых составил: до 5 лет — 34%, 5–29 лет — 20%, более 30 лет — 30%, еще 16% — не указали свой стаж. Привились против COVID-19 32% респондентов, еще 56% пока воздерживаются от проведения вакцинации, категорически отказались прививаться 12% специалистов. К возможности вакцинации детей против COVID-19 в рамках НКПП негативно отнеслись треть опрошенных педиатров, положительно — только 12%, подавляющее большинство респондентов (60%) не определились с ответом или выбрали вариант «нейтрально». Треть опрошенных считают новую коронавирусную инфекцию COVID-19 тяжелым заболеванием с частыми осложнениями, 40% педиатров относятся к ней как к обычной сезонной инфекции и считают ситуацию искусственно нагнетаемой, 16% респондентов указали на легкое течение заболевания и поэтому не представляющее особой опасности. Таким образом, более половины респондентов не воспринимают инфекцию как серьезную угрозу здоровью (табл. 2).

Таблица 2. Результаты анкетирования врачей (n=60) по отношению к новой коронавирусной инфекции COVID-19

Вопрос	Ответ, %
№ 1. Привились ли Вы от новой коронавирусной инфекции COVID-19?	
Да, я привился	33,3
Нет, болел	10
Нет, я категорически против	11,7
Пока думаю	45
№ 2. Ваше отношение к новой коронавирусной инфекции COVID-19?	
Это тяжелое заболевание с высокой частотой неблагоприятного исхода	30
Обычная сезонная инфекция, думаю, что ситуация нагнетается средствами массовой информации	40
Большинство пациентов переносят инфекцию легко и не имеют тяжелых последствий	16,7
Свой вариант	13,3
№ 3. Как Вы относитесь к введению вакцинации против COVID-19 в календарь профилактических прививок?	
Негативно	28,3
Положительно	11,7
Нейтрально	50,0
Сомневаюсь, не ответили	10,0

Выводы

Проведенный анализ выявил, что охват детей иммунопрофилактикой против основных инфекций, предусмотренных НКПП, в целом сохраняется на высоком уровне. В то же время отмечено, что в течение трех последних лет выявляется низкий показатель охвата вакцинацией призывников против пневмококковой инфекции, что может быть связано с нерациональной организацией проведения иммунизации.

Пандемия коронавирусной инфекции 2020 г. отразилась на вакцинальной активности региона в апреле — мае, что связано с введением ограничительных и карантинных мероприятий. К концу года охват профилактическими прививками был выполнен в полном объеме за счет проведенных летом и осенью 2020 г. мероприятий по «догоняющей» иммунизации. При этом даже в апреле 2020 г. охват БЦЖ-иммунизацией новорожденных был существенно выше, чем охват прививками против других вакциноуправляемых инфекций.

Результаты анкетирования показали, что большинство врачей-педиатров пока очень настороженно относятся к вакцинации против COVID-19.

Литература

- World Health Organization. Руководящие принципы проведения мероприятий по иммунизации во время пандемии COVID-19. (Электронный ресурс.) URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331590/WHO-2019-nCoV-immunization_services-2020.1-rus.pdf (дата обращения: 26.02.2021). [World Health Organization. Guidelines for conducting immunization activities during the COVID-19 pandemic. (Electronic resource.) URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331590/WHO-2019-nCoV-immunization_services-2020.1-rus.pdf (access date: 26.02.2021) (in Russ.).]

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

Пандемия новой коронавирусной инфекции в Кабардино-Балкарской Республике. Опыт региона

Д.м.н. М.С. Шогенова^{1,2}, профессор С.Х. Хутуева¹, И.Б. Тлупова¹, М.А. Аккиева¹, Л.С. Шогенова²

¹ГБУЗ «Центр аллергологии» Минздрава КБР», Нальчик
²КБГУ, Нальчик

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: провести анализ различных клинических показателей у больных с новой коронавирусной инфекцией и определить основные маркеры заболевания.

Материал и методы: было проанализировано 55 историй болезни пациентов с диагнозом «новая коронавирусная инфекция (COVID-19)». Было выделено 5 групп пациентов: 1-я группа — легкое течение, 2-я группа — среднетяжелое течение со степенью поражения легких на КТ до 25% объема, 3-я группа — среднетяжелое течение со степенью поражения легких на КТ 25–50% объема, 4-я группа — тяжелое течение, 5-я группа — крайне тяжелое течение. Обследование включало проведение клинико-биохимических исследований, коагулограммы, определение РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), а также антител IgM и IgG к нуклеокапсидному белку бета-коронавируса SARS-CoV-2 методом иммуноферментного анализа.

Результаты исследования: установлено, что в клинической картине COVID-19 значимыми являются проявления гастроэнтероколита (13 пациентов, 23,6%) и кожных высыпаний (3 пациентки, 5,5%) наряду с интоксикационным синдромом. У пациентов в зависимости от степени тяжести обнаруживается эритропения ($3,51 \pm 0,1 \times 10^{12}/л$ в группе крайне тяжелого течения), лейкопения ($2,93 \pm 0,1 \times 10^9/л$ в группе крайне тяжелого течения) и увеличение скорости оседания эритроцитов ($46,14 \pm 2,0$ мм/ч в группе крайне тяжелого течения), что имеет достоверные отличия от показателей групп со среднетяжелой и тяжелой степенью тяжести заболевания. Уровни С-реактивного белка (СРБ), D-димера, ферритина имеют статистически достоверные отличия ($p < 0,01$) и повышаются в группах в зависимости от тяжести течения COVID-19, например, уровень СРБ повышается более чем в 15 раз. Установлена прямая корреляционная взаимосвязь ($r = 0,68$, $p < 0,01$) между повышением уровня СРБ и тяжестью течения COVID-19. Зарегистрирована прямая корреляционная связь повышения уровня СРБ, интерлейкина-6 (ИЛ-6) и тяжести течения COVID-19 ($r = 0,56$, $p < 0,05$), что позволяет утверждать, что повышение уровня СРБ и ИЛ-6 является маркером тяжести COVID-19.

Заключение: таким образом, в исследовании выделены клинические «маски» COVID-19: кишечная (23,6% больных) и кожная (5,5% больных). В ранние сроки заболевания до формирования пневмонии ПЦР-диагностика COVID-19 является более информативной, что подтверждает наличие 100% положительных результатов мазка ПЦР на РНК SARS-CoV-2 в группе легкого течения COVID-19 и 100% отрицательных результатов мазка ПЦР на РНК SARS-CoV-2 в группе крайне тяжелого течения заболевания.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, D-димер, ферритин, сатурация, процент поражения, клинические маски.

Для цитирования: Шогенова М.С., Хутуева С.Х., Тлупова И.Б. и др. Пандемия новой коронавирусной инфекции в Кабардино-Балкарской Республике. Опыт региона. РМЖ. 2021;6:9–13.

ABSTRACT

The pandemic of a new coronavirus infection in the Kabardino-Balkarian Republic. Regional experience

M.S. Shogenova^{1,2}, S.Kh. Khutueva¹, I.B. Tlupova¹, M.A. Akkiewa¹, L.S. Shogenova²

¹Center of Allergology of the Ministry of Health of the KBR, Nalchik

²Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik

Aim: to analyze various clinical indicators in patients with a new coronavirus infection and determine the main disease markers.

Patients and Methods: 55 case histories of patients diagnosed with new coronavirus infection (COVID-19) were analyzed. There were 5 groups: group 1 — mild course; group 2 — moderate course with lung damage up to 25% (according to CT); group 3 — moderate course with lung damage 25–50% (according to CT); group 4 — severe course; group 5 — extremely severe course. The examination included clinical and biochemical studies, coagulogram, determination of SARS-CoV-2 RNA by polymerase chain reaction (PCR), as well as IgM and IgG antibodies to the SARS-CoV-2 betacoronavirus nucleocapsid protein by enzyme immunoassay.

Results: it was found that in the COVID-19 clinical picture, the manifestations of gastroenterocolitis (13 patients, 23.6%) and cutaneous eruption (3 patients, 5.5%), along with intoxication syndrome, were significant. In patients depending on the severity of detected eritropeniya ($3,51 \pm 0,1 \times 10^{12}/L$ in group 5), leukopenia ($2,93 \pm 0,1 \times 10^9/L$ in group 5) and elevated ESR ($46,14 \pm 2,0$ mm/h in group 5), which has significant differences versus the groups 3 and 4. Acute-phase proteins — C-reactive protein (CRP), D-dimer, ferritin — had statistically significant differences ($p < 0.01$) and increased in groups depending on the COVID-19 course, for instance, CRP increased more than 15 times. A direct correlation was established ($r = 0.68$, $p < 0.01$) between CRP level and COVID-19 course. A direct correlation was recorded between an increase in the level of CRP, interleukin-6 (IL-6) and COVID-19 course ($r = 0.56$, $p < 0.05$), which suggests that CRP and IL-6 are markers of COVID-19 severity.

Conclusion: thus, the study identified clinical COVID-19 masks —intestinal (23.6% of patients) and cutaneous (5.5% of patients). At the disease onset before the pneumonia occurrence, the PCR diagnosis of COVID-19 is more informative, which confirms the presence of 100% positive results of a PCR smear on SARS-CoV-2 RNA in group 1 and 100% negative results of a PCR smear on SARS-CoV-2 RNA in group 5.

Keywords: new coronavirus infection, COVID-19, D-dimer, ferritin, saturation, lung damage rate, clinical masks.

For citation: Shogenova M.S., Khutueva S.Kh., Tlupova I.B. et al. The pandemic of a new coronavirus infection in the Kabardino-Balkarian Republic. Regional experience. RMJ. 2021;6:9–13 (in Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время мир переживает пандемию нового вирусного заболевания COVID-19 (от англ. Coronavirus Disease 2019), обусловленного обнаруженным в декабре 2019 г. новым штаммом коронавирусов SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome, Coronavirus-2) [1]. Первые случаи заболевания были зарегистрированы в г. Ухане провинции Хубей в Китае в декабре 2019 г. [2], а уже 11 марта 2020 г. ВОЗ официально классифицировала эпидемическую ситуацию как пандемию.

По состоянию на 7 декабря 2020 г. в 213 странах мира выявлено 67,0 млн случаев COVID-19, 1,54 млн человек скончались в результате этого заболевания [3]. По мнению многих экспертов, фактическое количество случаев COVID-19 во всем мире значительно выше, чем официально подтвержденное. Определенная доля случаев заболевания может оставаться не диагностированной [4]. Как показывает опыт китайского регистра по COVID-19, около 1/3 пациентов с характерной клинической и рентгенологической картиной имеют отрицательный результат тестирования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2 при заборе материала из верхних дыхательных путей [5–7]. В России на 01.04.2021 было официально подтверждено более 2,49 млн случаев COVID-19, из которых 43 597 закончились летально [8].

По информации оперативного штаба КБР, на 07.12.2020 выявлено 13 392 заболевших, новых за сутки — 98, на лечении — 2555, умерших — 231. В госпиталях получают медицинскую помощь 1446 пациента, в реанимационных отделениях — 88 человек.

По данным Минздрава КБР, для лечения новой коронавирусной инфекции на момент написания статьи в республике развернуто 9 госпиталей особо опасных инфекций (ГООИ) на базе 8 организаций на 1859 коек, в том числе 778 коек с кислородной подводкой, оснащенных в соответствии с нормативом Минздрава России. План Минздрава России по нормативной потребности в койках, разворачивающихся с учетом развития прогнозных сценариев распространения COVID-19, выполнен на 178%. КБР занимает 11-е место среди регионов по обеспеченности койками — 196 коек на 100 000 населения.

Общее количество дыхательной аппаратуры, предусмотренной для оказания помощи больным COVID-19 в развернутых ГООИ, включая резерв аппаратов в иных медицинских организациях, составляет 152 единицы, в том числе 76 аппаратов для инвазивной вентиляции легких (ИВЛ) и 76 — для неинвазивной ИВЛ. Дополнительно в резерве 32 аппарата ИВЛ, переданных Минпромторгом России, поставлено еще 10 аппаратов ИВЛ, закупленных ранее.

В ГБУЗ «Центр аллергологии» Минздрава КБР» в соответствии с приказом Минздрава КБР от 16.03.2020 № 87-П «О плане перепрофилирования медицинских организаций в случае выявления новой коронавирусной инфекции (2019-ncov) в Кабардино-Балкарской Респу-

блике» аллерго-иммунологические койки были перепрофилированы в инфекционные [9]. Развернуто инфекционное отделение на 40 коек с 26.03.2020 по 27.08.2020, и с 14.09.2020 по приказу Минздрава КБР от 10.09.2020 № 293-П «Об открытии госпиталя особо опасных инфекций в государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Центральная районная больница» г.о. Прохладный и Прохладненского муниципального района» [10] возобновлена работа инфекционного отделения Центра аллергологии, которое функционирует по настоящее время.

В ГБУЗ «Центр аллергологии» Минздрава КБР» осуществляется сортировка больных с дальнейшей маршрутизацией в ГООИ для проведения лечения.

Цель исследования: в условиях инфекционного (нековидного) отделения провести анализ различных клинических показателей у больных с новой коронавирусной инфекцией и изучить основные маркеры заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

За период с 26.03.2020 по 27.08.2020 в инфекционном отделении ГБУЗ «Центр аллергологии» Минздрава КБР» пролечено 390 больных, из них с установленным диагнозом: новая коронавирусная инфекция — 80, кишечная инфекция — 176, вирусная инфекция (ОРВИ, герпес-вирусная инфекция) — 55, ангина — 23, вирусные гепатиты — 17, цирроз печени — 6, рожистое воспаление — 13, ВИЧ — 11, менингит — 2, сепсис — 2, рак печени — 1, рак толстой кишки — 1. Летальных исходов было 3.

Организация медицинской помощи, обследование и лечение пациентов с COVID-19 проводились в соответствии с временным Порядком организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19, утвержденных приказом Минздрава России от 19.03.2020 № 198н [11].

Нами было проведено ретроспективное исследование. Из 80 историй болезни пациентов с диагнозом COVID-19 были включены в работу 55 историй болезни пациентов, которым были проведены все требуемые дизайном исследования методы. Среди обследованных 55 больных с установленным диагнозом новой коронавирусной инфекции мужчины составили 52,7% (29 больных), женщины — 47,3% (26 больных). Средний возраст составил $52,2 \pm 4,6$ года. Обследование включало проведение клинико-биохимических исследований (общий анализ крови, глюкоза крови, общий анализ мочи, общий белок, билирубин крови, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаргатаминотрансфераза (АСТ), креатинин крови, мочевины, сывороточное железо, ферритин, С-реактивный белок (СРБ)) с использованием автоматического биохимического анализатора MIURA ONE (I.S.E., Италия), коагулограммы (протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО), D-димер) на автоматическом

коагулометре ACL Elite Pro (Instrumentation Laboratory, США), определение РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР, а также антител IgM и IgG к нуклеокапсидному белку бета-коронавируса SARS-CoV-2 методом иммуноферментного анализа (ИФА) на микропланшетном ридере Anthos 2020 (Biochrom, Великобритания). Инструментальные методы диагностики включали рентгенографию органов грудной клетки (рентген цифровой Siemens Luminos Rf Classic, Германия), КТ органов грудной клетки (General Electric Optima CT660, 64-срезовый, США), ЭКГ. Проводилось иммунологическое обследование с определением уровня ИЛ-6 методом ИФА на микропланшетном ридере Anthos 2020, а также основных субпопуляций лимфоцитов при помощи цитофлуориметра BD FACSCanto II (Becton Dickinson, США).

Для исследования было выделено 5 групп пациентов в зависимости от степени тяжести: 1-я группа — легкое течение, 2-я группа — среднетяжелое течение с процентом поражения (ПП) легких на КТ до 25% объема, 3-я группа — среднетяжелое течение с ПП легких на КТ 25–50% объема, 4-я группа — тяжелое течение, 5-я группа — крайне тяжелое течение.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica Windows 10.0. Оценка распределения и разброса данных проводилась при помощи расчета среднего значения ($M \pm m$) для исследуемых величин. Достоверность полученных данных представлена по критерию Стьюдента и Манна — Уитни (для малых выборок). Статистически значимой считалась величина коэффициента $p < 0,05$. Определена корреляционная зависимость показателей по критерию Спирмена ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты классифицированы по степени тяжести заболевания. ПП легочной ткани (матовое стекло \pm консолидация) оценивался по результатам КТ по 4 степеням (табл. 1).

В группе легкого течения из 6 пациентов у 5 (83,3%) преобладали проявления гастроэнтероколита, у 1 (16,7%) — кожная сыпь (крапивница), интоксикационный синдром у данной категории больных отсутствовал. Эпидемиологический анамнез был положительным у 4 пациентов (66,7%), отрицательный — у 2 (33,3%). Сопутствующие заболевания отсутствовали. Обследованные этой группы имели 100% положительный результат мазка на РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР. Сатурация составляла $99,33 \pm 0,3\%$, что исключает дыхательную недостаточность (ДН).

В группе со среднетяжелым течением зарегистрировано 29 больных. У 23 пациентов (79,3%) превалировал интоксикационный синдром, у 4 (13,8%) — проявления гастроэн-

тероколита. Эпидемиологический анамнез положительный отмечался у 10 пациентов (34,5%), отрицательный — у 19 (65,5%). Положительный результат мазка на РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР установлен у 12 пациентов (41,4%), отрицательный — у 17 (58,6%). У 19 пациентов (65,5%) инфекция COVID-19 развилась на фоне сопутствующих заболеваний (сахарный диабет 2 типа, ревматоидный артрит, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, гипертоническая болезнь, стенокардия, цереброваскулярная болезнь). У 13 больных (23,6%) среднее значение ПП составило $11,7 \pm 1,5\%$, сатурация — $93,31 \pm 0,4\%$ (с достоверными отличиями от показателей пациентов с легким течением, $p < 0,01$), что соответствует ДН 1-й степени. У 16 (29,1%) средний ПП составил $32,4 \pm 2,3\%$, сатурация — $92,63 \pm 0,4\%$ (с достоверными отличиями показателей пациентов с легким течением, $p < 0,01$), что характерно для ДН 1-й степени.

В группе тяжелого течения у 9 пациентов (69,2%) в клинической картине интоксикационный синдром был ведущим, 4 больных (30,8%) имели проявления гастроэнтероколита. Все больные этой группы имели сопутствующие заболевания, ведущей патологией было ожирение. У 8 пациентов (61,5%) зарегистрировано совпадение эпидемиологического анамнеза с положительными результатами мазка на РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР. Средний ПП легочной ткани у обследованных больных составил $60,4 \pm 2,7\%$, сатурация — $88,62 \pm 0,7\%$ (с достоверными отличиями показателей пациентов с легким течением, $p < 0,01$), что является признаком ДН 2-й степени.

У всех больных группы с крайне тяжелым течением основным клиническим синдромом был интоксикационный. Результаты всех мазков на РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР были отрицательными, несмотря на положительный эпидемиологический анамнез. Средний ПП легочной ткани в группе составлял $82,4 \pm 0,8\%$, сатурация — $82,43 \pm 2,3\%$ (с достоверными отличиями от показателей пациентов с легким течением, $p < 0,01$), с проявлениями ДН 2-й степени.

По результатам исследования установлено, что только 13 (24,6%) пациентов имели положительный результат мазка на РНК (SARS-CoV-2) методом ПЦР и пневмонию по результатам КТ ОГК, в остальных 42 (75,4%) случаях пневмония диагностирована, но результаты мазка на РНК (SARS-CoV-2) методом ПЦР были отрицательными.

Сложности ПЦР-диагностики на РНК SARS-CoV-2 заключаются в том, что отрицательный результат не гарантирует отсутствия SARS-CoV-2 в организме. Для исследования берется мазок из носоротоглотки — места, где новый коронавирус находится ограниченное время на начальном этапе инфицирования. Для вируса слизистая верхних дыхательных путей — это транзитный путь, чтобы

Таблица 1. Группы исследуемых пациентов

Группа	Степень тяжести COVID-19	КТ	Степень поражения легочной ткани (матовое стекло \pm консолидация)	Число больных, n (%)	Средний возраст, лет
1	Легкое течение	0	0	6 (10,9%)	$32,3 \pm 2,2$
2	Среднетяжелое течение	КТ-1	<25% объема	13 (23,6%)	$55,9 \pm 4,2$
3		КТ-2	25–50% объема	16 (29,1%)	
4	Тяжелое течение	КТ 3-4	50–75% объема	13 (23,6%)	$58,6 \pm 5,1$
5	Крайне тяжелое течение	КТ-4	>75%	7 (12,8%)	$58,3 \pm 1,8$

проникнуть в организм, что подтверждает масса литературных источников и информация от коллег, в первую очередь азиатских, которые первыми встретили эпидемию COVID-19 [3, 6]. Инкубационный период составляет от 2 до 14 сут, в среднем 5–7 сут [12]. Именно поэтому отмечается такой большой процент отрицательных тестов, когда человек инфицирован, а анализ этого не подтверждает, ведь, как правило, исследуется биоматериал, когда в нем уже нет вируса, — на 7-е (и более) сутки от начала заболевания. По данным иностранных коллег, доля таких тестов составляет от 40% до 60% [3, 5, 6, 12]. Рекомендованный материал для ПЦР-анализа — мокрота из нижних дыхательных путей и бронхоальвеолярный лаваж (лечебная бронхоскопия) [13, 14]. Но технические сложности получения материала лимитируют его использование. Мокроты у пациента может не быть (при новой коронавирусной инфекции кашель чаще сухой и непродуктивный), лаваж можно получить только в условиях стационара, и даже в этих условиях провести процедуру не всегда возможно технически и клинически [7].

У 44,4% пациентов в нашем исследовании был установлен факт наличия антител класса IgM и IgG к SARS-CoV-2 в период нахождения в инфекционном отделении. При определении антител IgM и IgG к нуклеокапсидному белку бета-коронавируса SARS-CoV-2 методом ИФА у обследованных пациентов наличия корреляции со степенью тяжести не получено.

Нами изучены уровни ИЛ-6, СРБ, D-димера и ферритина у больных COVID-19 в зависимости от степени тяжести болезни (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведя анализ уровня кислорода крови пациентов разных групп, можно отметить, что сатурация является маркером тяжести COVID-19 и прямо пропорционально связана с тяжестью течения COVID-19 в группах со среднетяжелым и тяжелым течением ($r=0,72, p<0,01$).

По результатам проведенного анализа в группах пациентов установлено, что в клинической картине COVID-19 для дифференциации диагноза существенными являются проявления гастроэнтероколита, кожных высыпаний наряду с интоксикационным синдромом. У 13 пациентов (23,6%) зарегистрирован гастроэнтероколит как первое клиническое проявление заболевания. По данным литературы [13, 15], это связано с тем, что эпителиоциты желудка и кишечника, как и эпителий верхних дыхательных путей, являются входными воротами для возбудителя.

В соответствии с современными представлениями рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (рАПФ2) и клеточная трансмембранная сериновая протеаза типа 2 (ТСП2) экспрессированы на поверхности различных клеток, в том числе кишечника, что связывают с генерализацией коронавирусной инфекции в кишечнике с явлениями гастроэнтероколита [16]. Частота возникновения поражений ЖКТ при COVID-19 варьирует в пределах от 0,4% до 29,3% [17]. Так, у пациентов с впервые возникшими симптомами поражения пищеварительного тракта, особенно после возможного контакта с пациентом с COVID-19, следует подозревать наличие заболевания даже при отсутствии кашля, одышки, боли в горле или лихорадки [18]. У 5,5% (3 пациентки, беременные) дебют заболевания возник с кожных высыпаний — острой крапивницы. Описаны типичные для COVID-19 кожные проявления — от геморрагического синдрома до высыпаний различного вида, патогенез которых неясен [13].

По результатам исследований [12, 19, 20] выделены клинические и морфологические «маски» COVID-19: сердечная, мозговая, кишечная, почечная, печеночная, диабетическая, тромбоэмболическая, септическая, микроангиопатическая, кожная. Наши данные согласуются с мнением экспертов. В группе легкого течения выделены клинические «маски» COVID-19: у 23,6% больных — кишечная, у 5,5% — кожная.

При общеклиническом обследовании зарегистрированы достоверные изменения лабораторных показателей в группах со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания. Так, у пациентов в зависимости от степени тяжести обнаруживалась эритропения, лейкопения, тромбоцитопения и увеличение скорости оседания эритроцитов, что имеет достоверные отличия от показателей пациентов из групп со среднетяжелой и тяжелой степенью тяжести заболевания ($p<0,01$). Исключением была разница показателей лимфоцитов и эозинофилов. По данным авторов [19, 21], у больных COVID-19 с тяжелым течением наблюдается лимфопения, но в нашем исследовании разница в показателях уровня лимфоцитов в группах с легким и крайне тяжелым течением ($33,67\pm 5,5\%$ и $26,29\pm 3,3\%$ соответственно) на 22% не имела достоверных различий.

Согласно нашим исследованиям ПЦР-диагностика COVID-19 информативна в ранние сроки заболевания, до формирования пневмонии, что подтверждает наличие 100% положительных результатов мазка ПЦР на РНК SARS-CoV-2 в группе легкого течения и 100% отрицательных результатов мазка ПЦР в группе крайне тяжелого течения.

Таблица 2. Уровни ИЛ-6, СРБ, D-димера и ферритина у больных COVID-19 в зависимости от степени тяжести COVID-19 (n=55)

Показатель	Группа				
	1-я (n=6)	2-я (n=13)	3-я (n=16)	4-я (n=13)	5-я (n=7)
ИЛ-6, пг/мл	6,67±0,3**	7,77±0,4**	14,38±1,7**	51,46±4,1*	62,43±3,3*
СРБ, мг/л	5,83±0,6***	8,00±0,4***	21,44±2,7***	89,62±3,9***	91,29±2,5
D-димер, нг/мл	90,00±9,2**	93,31±2,0**	259,75±70,3***	1190,77±81,8*	1034,00±40,2*
Ферритин, нг/мл	157,17±24,4**	150,00±22,1**	179,50±30,9***	776,31±114,9*	607,29±15,2*

Примечание. * — достоверные отличия показателей в сравнении со 2-й группой (среднетяжелого течения), ** — достоверные отличия в показателях с 5-й группой (крайне тяжелого течения).

На основании анализа показателей иммунологического обследования пациентов с COVID-19 (Т-лимфоциты, Т-хелперы, В-лимфоциты) достоверных изменений в группах не зарегистрировано ни в абсолютных, ни в относительных значениях. Можно отметить некоторое снижение уровня В-лимфоцитов (CD19⁺, CD45⁺) у пациентов со среднетяжелым (10,9±2,7%) и тяжелым течением (11,8±3,1%) (норма — 21–28%).

При изучении уровня ИЛ-6 отмечено, что в зависимости от степени тяжести болезни во всех обследованных группах уровень этого показателя стремительно возрастал — от 6,67±0,3 пг/мл при легком течении заболевания до 62,43±3,3 пг/мл при тяжелом течении. Зарегистрированы достоверные отличия в показателях при тяжелом течении заболевания (p<0,01). Такая же тенденция отмечается и в работах других авторов [22, 23].

Анализ показателей белков воспаления при COVID-19 показал, что в обследованных группах уровни СРБ, а также D-димера и ферритина имеют статистически достоверные отличия и повышаются в зависимости от тяжести течения COVID-19.

Так, уровень СРБ повышался более чем в 15 раз — с 5,83±0,65 мг/л в группе с легким течением до 91,29±2,5 мг/л в группе крайне тяжелого течения COVID-19 (p<0,01). Уровень D-димера статистически достоверно был повышен в группах тяжелого и крайне тяжелого течения в сравнении с группами с легким и среднетяжелым течением заболевания (p<0,01). Аналогичная

ситуация наблюдалась со значениями ферритина — в группах тяжелого и крайне тяжелого течения наблюдалось повышение показателя в 3–4 раза по сравнению со значениями группы с легким течением заболевания (p<0,01). Как видно, уровни D-димера и ферритина возрастают у больных с тяжелым течением COVID-19, у крайне тяжелых пациентов эти показатели немного снижаются, но они достаточно далеки от нормальных значений. Значения СРБ повышены весь период заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов, включенных в исследование, выявлены клинические «маски» COVID-19: кишечная (у 23,6%) и кожная (у 5,5%). В ранние сроки заболевания, до формирования пневмонии, ПЦР-диагностика COVID-19 является более информативной, что подтверждает наличие 100% положительных результатов мазка ПЦР на РНК SARS-CoV-2 в группе легкого течения COVID-19 и 100% отрицательных результатов мазка ПЦР на РНК SARS-CoV-2 в группе крайне тяжелого течения заболевания. В исследовании подтверждено, что сатурация крови является маркером тяжести COVID-19, имеет прямо пропорциональную зависимость от тяжести течения COVID-19 в группах со среднетяжелым и тяжелым течением (r=0,72, p<0,01).

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



XX СЪЕЗД
ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГОВ
РОССИИ с МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

г. Москва

6-9 СЕНТЯБРЯ 2021 Г.

ЦЕНТР МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ

г. Москва, Краснопресненская наб., 12

www.лорконгресс.рф
www.ent-congress.ru

C-реактивный белок в оценке пациентов с респираторными симптомами до и в период пандемии COVID-19

К.м.н. Е.А. Андреева

ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России, Архангельск

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена роли C-реактивного белка (СРБ) в диагностике заболеваний дыхательных путей и тактике ведения пациентов с респираторными симптомами. Представлен обзор клинических рекомендаций российских профессиональных сообществ, включающих определение уровня СРБ при различных заболеваниях респираторного тракта. Рассмотрена роль СРБ как индикатора бактериальной инфекции, указаны критические уровни и изменение концентрации СРБ в динамике заболевания. В статье обсуждается роль экспресс-тестирования СРБ как стратегии «здесь и сейчас», позволяющей принять решение о назначении антибактериальной терапии в то время и в том месте, когда и где оказывается медицинская помощь. Такой подход позволяет минимизировать ненужную антибактериальную терапию, особенно в условиях первичного звена здравоохранения. Рассмотрена значимость определения СРБ в период пандемии COVID-19 как маркера воспаления при новой коронавирусной инфекции. Представлены показания к определению концентрации СРБ у пациентов с COVID-19, предложенные международными и российскими рекомендациями, в том числе актуальной версией Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной болезни (COVID-19)». В статье обсуждается необходимость определения концентрации СРБ для выбора тактики ведения пациентов с респираторными инфекциями в ближайшем будущем с учетом текущей пандемии COVID-19.

Ключевые слова: C-реактивный белок, экспресс-тест, респираторные инфекции, клинические рекомендации, COVID-19, пневмония, маркеры воспаления, антибактериальная терапия.

Для цитирования: Андреева Е.А. C-реактивный белок в оценке пациентов с респираторными симптомами до и в период пандемии COVID-19. РМЖ. 2021;6:14–17.

ABSTRACT

C-reactive protein in the assessment of patients with respiratory symptoms before and during the COVID-19 pandemic

E.A. Andreeva

Northern State Medical University, Arkhangelsk

The article is devoted to the role of C-reactive protein (CRP) in the diagnosis of respiratory diseases and patient management with respiratory symptoms. The article presents the clinical recommendations of the Russian professional communities, including CRP level determination in various respiratory diseases. CRP role as an indicator of bacterial infection, as well as critical levels and changes in the CRP concentration in the disease dynamics, are considered. The article also discusses point-of-care testing of CRP role as a «here and now» strategy that allows deciding on the prescription of antibacterial therapy at the time and place where medical care is provided. This approach minimizes unnecessary antibiotic therapy, especially in primary health care settings. The significance of CRP determining during the COVID-19 pandemic as an inflammatory marker in new coronavirus infection is considered. Indications for determining the CRP concentration in patients with COVID-19, proposed by international and Russian recommendations, including the current version of the Temporary Methodological Guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus disease (COVID-19)», are presented. The article discusses the need to determine the CRP concentration to plan the patient management with respiratory infections in the near future, taking into account the current COVID-19 pandemic.

Keywords: C-reactive protein, point-of-care testing, respiratory infections, clinical recommendations, COVID-19, pneumonia, inflammatory markers, antibacterial therapy.

For citation: Andreeva E.A. C-reactive protein in the assessment of patients with respiratory symptoms before and during the COVID-19 pandemic. RMJ. 2021;6:14–17 (in Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

Врачи-клиницисты, оказывающие помощь пациентам с респираторной инфекцией, хорошо знакомы с экспресс-тестами, позволяющими принять решение о тактике лечения в то время и в том месте, когда и где оказывается медицинская помощь, — стратегией «здесь и сейчас» (point-of-care testing, РОСТ) [1–3]. Одним из таких тестов является определение уровня C-реактивного белка (СРБ) — острофазового показателя, широко используемое в диагностике инфекций дыхательных путей, преимущественно

нижних отделов [1, 2]. Обследуя пациента с симптомами респираторной инфекции на приеме или в стационаре, врач должен определить, является ли инфекция самоограничивающейся (большинство респираторных вирусных инфекций) или же потенциально опасной, требующей назначения антибактериальной терапии. Более 30 лет оценка уровня СРБ в рамках стратегии РОСТ помогает врачу дифференцировать вирусные и бактериальные респираторные инфекции и мониторировать их течение. Нормальное содержание СРБ в сыворотке или плазме крови состав-

ляет менее 5 мг/л, его уровень быстро увеличивается при остром воспалительном ответе, достигая пика от 20 мг/л до 500 мг/л через 48 ч от начала инфекции [4]. Повышенный уровень СРБ часто встречается при бактериальных инфекциях (особенно тяжелых), в то время как при вирусных инфекциях, как правило, наблюдается незначительное его увеличение [4]. Однако пандемия COVID-19 внесла коррективы в это положение и заставила врачебное сообщество по-новому оценить перспективы использования СРБ-теста, в том числе по принципу «здесь и сейчас».

Роль СРБ в диагностике респираторных заболеваний

Российские профессиональные сообщества, разрабатывающие клинические рекомендации (которые в основном были утверждены до 2020 г.), включают определение уровня СРБ в стандарт диагностики и критерии оценки качества медицинской помощи при ряде нозологий:

- *внебольничная пневмония* (Российское респираторное общество, 2018 г., проект) [5]: рекомендуется исследование уровня СРБ в сыворотке крови у всех госпитализированных больных, особенно — с неопределенным диагнозом пневмонии (отсутствие воспалительной инфильтрации у пациентов с характерными анамнезом, жалобами и локальными симптомами). При концентрации более 100 мг/л специфичность теста в подтверждении диагноза превышает 90%, в то время как при концентрации менее 20 мг/л пневмония считается маловероятной. Уровень СРБ коррелирует с тяжестью течения, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом заболевания. Определение уровня СРБ в крови при поступлении в стационар, а также снижение уровня СРБ более чем на 25% от исходного значения на момент выписки являются критериями качества специализированной медицинской помощи взрослым при пневмонии [5];
- *хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)* (Российское респираторное общество, 2018 г.) [6]: исследование уровня СРБ рекомендуется у пациентов с обострением ХОБЛ для определения показаний к антибактериальной терапии (при уровне СРБ от 10 мг/л и выше);
- *острая респираторная вирусная инфекция* у детей (Союз педиатров России, 2016 г. и 2021 г., проект) [7, 8]: рекомендовано проводить исследование уровня СРБ в сыворотке крови для исключения тяжелой бактериальной инфекции у детей при температуре выше 38 °С, особенно при отсутствии видимого очага инфекции. Подчеркивается, что уровень СРБ выше 30–40 мг/л более характерен для бактериальных инфекций (диагностическая точность — более 85%), однако и при аденовирусной инфекции уровень СРБ может превышать 30 мг/л;
- *бронхит* у детей (Союз педиатров России, 2016 г. и 2021 г., проект) [8, 9]: показаниями к незамедлительному исследованию уровня СРБ (обычно в условиях стационара) являются лихорадка более 39 °С с признаками интоксикации, дыхательная недостаточность, подозрение на бактериальную инфекцию, при этом показателем бактериальной инфекции является уровень СРБ более 30 мг/л;

- *пневмония (внебольничная)* у детей (Союз педиатров России, 2021 г., проект) [8]: показания к исследованию уровня СРБ те же, что и при бронхите. Подчеркивается, что при типичной внебольничной пневмонии уровень СРБ достигает более 30–59 мг/л, при атипичной (микоплазменной, хламидийной) пневмонии повышение СРБ менее выражено. Исследование уровня СРБ при сомнении в диагнозе пневмонии и определении ее типа у госпитализированных детей входит в критерии качества специализированной медицинской помощи;
- *острый средний отит* (Национальная ассоциация отоларингологов, 2016 г.) [10]: показано определение уровня СРБ при тяжелом течении.

СРБ как индикатор бактериальной инфекции

Были определены критические уровни и динамика изменений концентрации СРБ при внебольничной пневмонии [11]. Так, например, при пневмонии легкой степени тяжести уровень СРБ составляет 50–60 мг/л, средней степени тяжести — 90–110 мг/л, тяжелой степени — 130–150 мг/л. Неблагоприятным признаком тяжелого течения, показанием к интенсификации антибактериальной и дезинтоксикационной терапии является уровень СРБ выше 150 мг/л. При пневмококковой и легионеллезной пневмониях в первые 32 ч болезни уровень СРБ может составлять 160–170 мг/л и 178–200 мг/л соответственно [11]. Показывают неэффективность лечения концентрация СРБ более 100 мг/л на 4-е сутки антибиотикотерапии, а также снижение уровня СРБ менее чем на 60% от первоначального уровня на 3-и сутки и менее чем на 90% от первоначального уровня на 7-е сутки антибактериальной терапии [11].

Точность диагностического теста как индикатора бактериальной инфекции повышается, когда он выступает частью алгоритма клинического исследования пациента с респираторной инфекцией [1, 2, 12]. В рекомендациях Европейского респираторного общества, опубликованных в 2011 г., вероятность диагноза внебольничной пневмонии предлагалось оценивать по уровню СРБ: ниже 20 мг/л при наличии симптомов в течение более 24 ч — диагноз пневмонии крайне маловероятен; более 100 мг/л — диагноз пневмонии оценивается как вероятный [13].

Возможность провести экспресс-тестирование уровня СРБ непосредственно во время приема позволяет минимизировать ненужную антибактериальную терапию и не подвергать пациентов риску потенциальных побочных эффектов. Особенно это актуально в условиях ограниченного времени, а также диагностической неопределенности, когда симптомы вирусных и бактериальных инфекций неспецифичны. Так, российское рандомизированное исследование по применению экспресс-теста на определение уровня СРБ показало, что врачи общей практики, которые использовали тест при остром кашле и/или инфекциях дыхательных путей, на 21,3% реже назначали антибиотики по сравнению с группой контроля (где решение вопроса о назначении антибиотика принималось только на основании клинической картины) [14].

СРБ как маркер воспаления при COVID-19

Исследование уровня СРБ в период пандемии COVID-19 не только не потеряло своей актуальности, но и приобре-

ло дополнительную значимость. Мониторинг маркеров воспаления, в том числе СРБ, в рамках биохимического анализа крови при подтвержденном COVID-19 включен в национальные рекомендации многих стран, в том числе в России [15–18]. При этом, по данным ресурса UpToDate, концентрация СРБ, ассоциированная с тяжелым течением COVID-19, превышает 100 мг/л (нормальное значение — менее 8 мг/л) [19].

Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» (версия 11 от 07.05.2021) характеризуют СРБ как основной лабораторный маркер активности процесса в легких [18]. Повышение уровня СРБ коррелирует с объемом поражения легочной ткани и является основанием для начала противовоспалительной терапии. Определение концентрации СРБ играет роль в диагностике и ведении пациентов с COVID-19 и позволяет оценивать:

- тяжесть течения, распространенность воспалительной инфильтрации и прогноз исхода пневмонии при COVID-19. В характеристику среднетяжелого течения COVID-19, наряду с клиническими показателями, включен и уровень СРБ более 10 мг/л; кроме этого, концентрация СРБ увеличивается у большинства пациентов одновременно с увеличением содержания интерлейкина (ИЛ) 6 и СОЭ;
- развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). При его развитии наряду с другими маркерами (ИЛ-6, D-димер, ферритин, фибриноген, триглицериды, лактатдегидрогеназа) рекомендуется определять уровень СРБ каждые 48–72 ч до получения стойкого отрицательного значения;
- развитие синдрома активации макрофагов. Нарастающий уровень СРБ является лабораторным показателем прогрессирующего синдрома активации макрофагов (наряду с нарастанием уровня ферритина и развитием двух-трехростковой цитопении);
- развитие сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19 сопровождается в том числе повышением уровня СРБ;
- лабораторный мониторинг пациентов с COVID-19 включает определение уровня СРБ при среднетяжелом течении не позднее 24 ч после поступления, далее — не реже 2 раз в неделю, при тяжелом течении — не реже 1 раза в 2 дня;
- показания к патогенетической терапии. Уровень СРБ включен в перечень критериев, определяющих показания для назначения патогенетической терапии COVID-19. Среди других лабораторных показателей — число лейкоцитов и лимфоцитов, уровень ферритина и ИЛ-6 (не всегда доступны для рутинной диагностики). Показанием к назначению ингибиторов янус-киназ или ингибитора ИЛ-17 является повышение уровня СРБ в пределах 3–6 норм, ингибиторов или блокаторов ИЛ-6 — в пределах 6–9 норм, для назначения ингибиторов рецепторов ИЛ-6 или ингибитора ИЛ-1β уровень СРБ должен превышать 9 норм или вырасти в 3 раза на 8–14-й день заболевания;
- показания для выписки из стационара. Одним из критериев выписки из стационара для продолжения лечения в амбулаторных условиях (до получения результата лабораторного исследования биологического материала на наличие РНК SARS-CoV-2)

является концентрация СРБ менее 10 мг/л [18].

СРБ и АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ: СМЕНА ПАРАДИГМЫ?

Пандемия COVID-19 заставила международное сообщество пересмотреть рекомендации по диагностике и лечению респираторных инфекций. Так, например, рекомендации Национального института здравоохранения Великобритании [20] для врачей первичного звена по ведению пациентов с внебольничной пневмонией ранее предлагали определять уровень СРБ при симптомах инфекции нижних дыхательных путей, если после клинического исследования диагноз пневмонии не был установлен и было неясно, назначать пациенту антибиотик или нет. Не следовало назначать антибиотик, если уровень СРБ был менее 20 мг/л, при уровне СРБ 20–100 мг/л рекомендовалось отсроченное назначение антибиотика (выдавался рецепт для последующего приема антибиотика при ухудшении симптомов), и при уровне СРБ выше 100 мг/л назначался антибиотик. Во время пандемии COVID-19 это руководство было отозвано и в настоящее время пересматривается [20]. Российское врачебное сообщество также ожидает обновленных рекомендаций, часть из них уже опубликована в виде проектов [8], часть — находится на пересмотре. Дальнейшие исследования покажут, будет ли в долгосрочной перспективе зависеть решение врача о назначении антибактериальной терапии при респираторной инфекции от результатов экспресс-теста на СРБ [2, 4, 21]. Внедрение таких тестов в рутинную практику врачей первичного звена должно рассматриваться в контексте инициатив по рациональному применению антибактериальной терапии.

Перед врачом первичного звена также встает вопрос, какой из воспалительных биомаркеров лучше использовать и насколько целесообразно назначать одновременно несколько тестов. В 2019 г. были опубликованы результаты проспективного когортного исследования почти 137 000 амбулаторных пациентов [22], которым при различных состояниях (в том числе при инфекциях) проводилось тестирование биомаркеров (включая СРБ или СОЭ либо одновременно оба теста). Было показано, что исследование СРБ имеет большую диагностическую точность при инфекциях по сравнению с определением СОЭ, а использование одновременно двух тестов лишь незначительно увеличивает диагностическую точность (что спорно с клинической точки зрения и нерационально — с экономической). Авторы предложили использовать определение уровня СРБ в качестве теста первой линии в большинстве случаев (инфекции, аутоиммунные состояния, рак).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, определение уровня СРБ традиционно использовалось клиницистами для оценки состояния пациентов с респираторными симптомами при заболеваниях органов дыхания и принятия решения о назначении антибактериальной терапии. Повышенный уровень СРБ характеризовал преимущественно бактериальные инфекции, при вирусных же инфекциях в основном отмечалось незначительное повышение концентрации СРБ. В клинических рекомендациях определение уровня СРБ включено в стандарт диагностики и критерии оценки качества медицинской помощи пациентам с респираторными заболеваниями,

прежде всего с пневмонией. Однако пандемия COVID-19 внесла коррективы в традиционное использование СРБ-теста для дифференциальной диагностики бактериальных и вирусных инфекций. Определение концентрации СРБ как маркера воспаления при COVID-19, в первую очередь, позволяет оценить тяжесть течения, распространенность воспалительной инфильтрации и прогноз заболевания, но не используется для принятия решения о назначении антибактериальной терапии. Дальнейшие исследования необходимы для определения роли СРБ при респираторных заболеваниях в эпоху текущей пандемии COVID-19.

Литература

1. Aabenhus R., Jensen J.U.S., Jørgensen K.J. et al. Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in patients with acute respiratory infections in primary care. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;11:CD010130. DOI: 10.1002/14651858.CD010130.pub2.
2. Cooke J., Llor C., Hopstaken R. et al. Respiratory tract infections (RTIs) in primary care: narrative review of C reactive protein (CRP) point-of-care testing (POCT) and antibacterial use in patients who present with symptoms of RTI. *BMJ Open Res*. 2020;7:e000624. DOI: 10.1136/bmjresp-2020-000624.
3. Hardy V., Alto W., Keppel G.A. et al. Which Point-of-Care Tests Would Be Most Beneficial to Add to Clinical Practice? Findings From a Survey of 3 Family Medicine Clinics in the United States. *Point Care*. 2017;16(4):168–172. DOI: 10.1097/POC.0000000000000151.
4. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Rapid assessment of other technologies using the HTA Core Model® for Rapid Relative Effectiveness Assessment: C-reactive protein point-of-care testing (CRP POCT) to guide antibiotic prescribing in primary care settings for acute respiratory tract (RTIS). *EUnetHTA Jan 2019*. (Electronic resource.) URL: https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/02/EUnetHTA_OTCA012_CRP-POCT_31012019.pdf (access date: 24.04.2021) (in Russ.).
5. Внебольничная пневмония. Клинические рекомендации Минздрава России (проект). М.; 2018. (Электронный ресурс.) URL: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (дата обращения: 24.04.2021). [Community-acquired pneumonia. Clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia (draft). М.; 2018. (Electronic resource.) URL: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (access date: 24.04.2021) (in Russ.).]
6. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации Минздрава России. М.; 2018. (Электронный ресурс.) URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/908> (дата обращения: 24.04.2021). [Chronic obstructive pulmonary disease. Clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia. М.; 2018. (Electronic resource.) URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/908> (access date: 24.04.2021) (in Russ.).]
7. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей. Клинические рекомендации Минздрава России. М.; 2016. (Электронный ресурс.) URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/9> (дата обращения: 24.04.2021). [Acute respiratory viral infection (ARVI) in children. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2016. (Electronic resource.) URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/9> (access date: 24.04.2021) (in Russ.).]
8. Сайт Союза педиатров России. (Электронный ресурс.) URL: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/index.php> (дата обращения: 24.04.2021). [Site of the Union of Pediatricians of Russia. (Electronic resource.) URL: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/index.php> (access date: 24.04.2021) (in Russ.).]
9. Острый бронхит у детей. Клинические рекомендации Минздрава России, 2016. (Электронный ресурс.) URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/239> (дата обращения: 24.04.2021). [Acute bronchitis in children. Clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia, 2016. (Electronic resource.) URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/239> (access date: 24.04.2021) (in Russ.).]
10. Отит средний острый. Клинические рекомендации Минздрава России, 2016. (Электронный ресурс.) URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/207> (дата обращения: 24.04.2021). [Otitis media acute. Clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia, 2016. (Electronic resource.) URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/207> (date of access: 24.04.2021) (in Russ.).]
11. Ершов А.В. С-реактивный белок в диагностике внебольничной пневмонии. *Consilium Medicum*. 2019;21(3):15–19. [Ershov A.V. C-reactive protein in the diagnosis of community-acquired pneumonia. *Consilium Medicum*. 2019;21(3):15–19 (in Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2019.3.190259.

12. Health Information and Quality Authority (HIQA). Health Technology Assessment of C-reactive protein point-of-care testing to guide antibiotic prescribing for acute respiratory tract infections in primary care settings. HTA report April 2019 Ireland. (Electronic resource.) URL: https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2019-05/HTA_C-reactive_Protein_Point_of_Care_Testing-FullReport.pdf (access date: 24.04.2021).
13. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clinical Microbiology and Infection*. 2011;17: E1–E59.
14. Andreeva E., Melbye H. Usefulness of C-reactive protein testing in acute cough/respiratory tract infection: An open cluster-randomized clinical trial with C-reactive protein testing in the intervention group. *BMC Family Practice*. 2014;15(1):80.
15. Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger am Robert Koch-Institut (STAKOB). Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19. (Electronic resource.) URL: www.rki.de/covid-19-therapie (access date: 24.04.2021).
16. Chinese COVID Management Guidelines-19, Version 7; published on 3/3/2020 by R.P.C. National Health Commission and the National Administration of Traditional Medicine of R.P.C. (Electronic resource.) URL: <https://www.chinadaily.com.cn/pdf/2020/1/Clinical.Protocols.for.the.Diagnosis.and.Treatment.of.COVID-19.V7.pdf> (access date: 24.04.2021).
17. The Italian Society of Emergency Medicine (SIMEU). COVID-19 First Line Report PS/DEA management organisational structure as part of an epidemic or pre-epidemic outbreak. (Electronic resource.) URL: <https://www.simeu.it/w/articoli/leggiArticolo/334/dir> (access date: 24.04.2021).

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

С-реактивный белок

Ключевой маркер воспаления

Количественный результат за 3 минуты

Маленький объем образца — всего 5 мкл

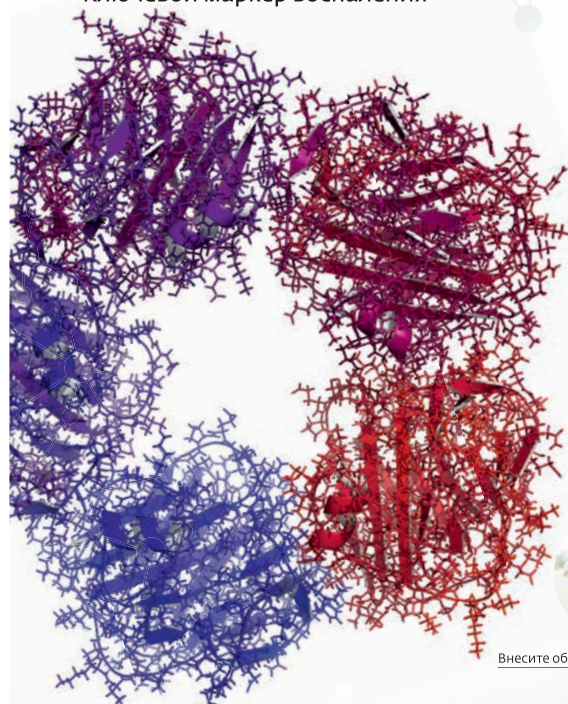
Широкий диапазон измерений
Цельная кровь: 8–200 мг/л
Сыворотка/плазма: 5–120 мг/л

Прекрасно подходит при оказании первичной медицинской помощи и для применения в клинических отделениях

Тест NycoCard CRP откалиброван по референсному препарату ERM®-DA/IFCC

Обеспечение качества в соответствии с требованиями стандарта ISO 13485 и директивы ЕС по проведению диагностики in vitro (98/79/EC)

Простая процедура анализа



Разведите образец

Внесите образец



Внесите конъюгат R2



Внесите раствор для промывки R3



Считайте результат

NycoCard CRP — это быстрый диагностический анализ in vitro для количественного определения концентрации С-реактивного белка (СРБ) в крови человека, позволяющий снизить неопределенность диагностики и помочь в принятии решений при терапии антибиотиками



Доступны тесты для анализатора NycoCard
NycoCard HbA1c
NycoCard CRP

Пациент с ГЭРБ после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Рациональная фармакотерапия на клиническом примере

К.м.н. И.Г. Пахомова

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

РЕЗЮМЕ

В 2020 г. система здравоохранения всего мира столкнулась с новой коронавирусной инфекцией, вызываемой вирусом SARS-CoV-2. Среди множества публикаций, посвященных особенностям клинических проявлений этой инфекции и ее лечению, появляются работы о гастроинтестинальных проявлениях COVID-19. Информация о постковидных проявлениях со стороны ЖКТ достаточно скудная. При этом в клинической практике врачи сталкиваются с немалой долей пациентов с желудочно-кишечными проявлениями COVID-19 и с нежелательными реакциями на некоторые препараты, назначаемые при этой инфекции. Выбор тактики ведения таких пациентов может быть затруднен, поскольку нет доступных рекомендаций по лечению COVID-19. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — одна из распространенных патологий ЖКТ. На сегодняшний день изучены и описаны возможные звенья ее патогенеза. В терапии ГЭРБ эффективны ингибиторы протонной помпы (ИПП), прокинетики, эзофагопротекторы и др., а их комбинация является наиболее рациональным подходом. Вместе с тем один из ИПП, рабепразол, обладает двойным механизмом действия: антисекреторным и цитопротективным, что позволяет добиться быстрого и эффективного клинико-эндоскопического ответа на терапию. В данном обзоре представлен клинический пример ведения пациентки с ГЭРБ после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ГЭРБ, COVID-19, ингибиторы протонной помпы, рабепразол.

Для цитирования: Пахомова И.Г. Пациент с ГЭРБ после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Рациональная фармакотерапия на клиническом примере. РМЖ. 2021;6:18–22.

ABSTRACT

Patient with GERD after a new coronavirus infection. Rational pharmacotherapy in clinical case

I.G. Pakhomova

V.A. Almazov National Medical Research Center, Saint-Petersburg

In 2020, the global health system is facing a new coronavirus infection caused by SARS-CoV-2. Among many publications devoted to the features of the infection clinical manifestations and its treatment, there are works on the gastrointestinal (GI) manifestations of COVID-19. Information about post-COVID-19 manifestations from the GIT is rather scarce. At the same time, doctors are faced in clinical practice with a considerable proportion of patients with COVID-19 GI manifestations and adverse events on some drugs prescribed to the patients with SARS-CoV-2. Such patient management may present some difficulties since there are no available recommendations for their management. Gastroesophageal reflux disease (GERD) is one of the most common pathologies of the GIT. To date, possible links in the pathogenesis of GERD have been studied and described. Proton pump inhibitors (PPIs), prokinetics, esophagoprotection, etc. are effective in GERD treatment. It will be rational to combine them. However, among PPIs, rabeprazole has a dual mechanism of action: antisecretory and cytoprotective, which makes it possible to achieve a rapid and effective clinical and endoscopic response to therapy. This review provides information on the patient management with GERD after COVID-19 in the clinical case.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, GERD, COVID-19, proton pump inhibitors, rabeprazole.

For citation: Pakhomova I.G. Patient with GERD after a new coronavirus infection. Rational pharmacotherapy in clinical case. RMJ. 2021;6:18–22 (in Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — широко распространенное заболевание. При этом число пациентов, страдающих ГЭРБ, ежегодно увеличивается, в том числе и за счет рефрактерных форм, несмотря на то, что регулярно пересматриваются и дополняются алгоритмы ведения и подходы к терапии данного заболевания и профилактике рецидивов. Более высокая частота встречаемости отмечается у лиц старше 50 лет, курильщиков, а также у лиц, страдающих ожирением [1].

Важно подчеркнуть, что новая коронавирусная инфекция, возможно, также вносит свой значимый вклад в уве-

личение частоты манифестаций или обострений ГЭРБ. Как известно, вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (АПФ2), которые представлены не только в легких, но и в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Так, в литературе есть данные о случаях эрозивного эзофагита у пациентов, которые были инфицированы COVID-19. Этот факт объясняется высокой экспрессией эпителием пищевода АПФ2 [2].

Вопрос об особенностях течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с уже имеющейся патологией ЖКТ остается спорным. С одной стороны, некоторые

зарубежные авторы показали, что у больных с имеющейся гастроэнтерологической патологией тяжелое течение COVID-19 встречается реже, чем у пациентов с впервые возникшими желудочно-кишечными симптомами [3]. С другой стороны, имеются также основания полагать, что пациенты с некоторыми хроническими заболеваниями ЖКТ, а именно воспалительными заболеваниями кишечника, аутоиммунной патологией печени, циррозом, ГЭРБ, могут составлять группу риска по тяжелому течению и даже неблагоприятному прогнозу в случае инфицирования SARS-CoV-2.

COVID-19 и ГЭРБ

Опубликованные данные о пациентах, страдающих ГЭРБ или другими заболеваниями пищевода, и об особенностях течения новой коронавирусной инфекции у этой категории больных достаточно скудные. При этом, как уже отмечено выше, по некоторым данным, наличие у пациентов гастроинтестинальных симптомов COVID-19 может способствовать более тяжелому течению заболевания, чем у пациентов без гастроэнтерологической симптоматики.

При ГЭРБ основным патогенетическим механизмом выступает патологический рефлюкс в виде учащения длительности эпизодов заброса желудочного содержимого в пищевод, нарушаются противорефлюксные механизмы. Кроме того, важное значение имеет снижение секреции слюны и муцина, так как при этом изменяется резистентность слизистой оболочки пищевода, что в дальнейшем приводит к повышению ее проницаемости и нарушению цитопротективного защитного механизма [4]. Вместе с тем важную роль в развитии ГЭРБ играют провоспалительные цитокины, повышенная секреция фактора некроза опухоли α и цитокин-индуцированного хемоаттрактанта CINC-1, при высокой концентрации которых отмечается большая выраженность эндоскопических изменений и жалоб пациентов [5]. Инфекция COVID-19, влияя на рецепторы АПФ2, поражает слизистую оболочку пищевода и снижает ее защитные свойства, повышает проницаемость эпителия пищевода для бактерий и токсинов [6]. Данные изменения слизистой пищевода могут провоцировать высвобождение медиаторов воспаления и, как следствие, нарушение перистальтики, и прежде всего недостаточность нижнего пищеводного сфинктера у пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2 [7]. Следовательно, на фоне новой коронавирусной инфекции или в «постковидный период» у пациента манифестирует ГЭРБ либо усугубляется ее течение с большей выраженностью таких клинических проявлений, как изжога и регургитация.

Важно отметить, что в повреждении пищевода при новой коронавирусной инфекции могут иметь значение изменение микроциркуляторного русла и цитокиновая агрессия, при которых увеличивается проницаемость слизистой оболочки пищевода. При этом ГЭРБ у таких пациентов может протекать в более тяжелой форме. К факторам риска неблагоприятного течения COVID-19 при хронических заболеваниях пищевода относятся ГЭРБ с эрозивным эзофагитом и эозинофильный эзофагит с дисфагией [2].

Отдельно хотелось бы подчеркнуть, что пациенты с тяжелой формой коронавирусной инфекции — это зачастую коморбидные пациенты. С проблемой коморбидности врачи-клиницисты сталкиваются достаточно часто. При данных состояниях важно учитывать патогенетические

аспекты коморбидного фона и, конечно же, решать вопросы рациональной тактики ведения таких пациентов. К наиболее распространенным заболеваниям, формирующим коморбидность, относятся сердечно-сосудистые, ассоциированные с ожирением и сахарным диабетом (СД), заболевания ЖКТ, и в том числе ГЭРБ. Кроме того, сама ГЭРБ обладает выраженной коморбидностью в отношении как функциональной, так и органической (гастроэнтерологической и терапевтической) патологии.

Проблема коморбидности практически всегда сочетается с полипрагмазией. При этом среди назначаемых препаратов нередко встречаются те, которые оказывают побочное действие на другие органы и системы. Например, пациент с патологией сердечно-сосудистой системы принимает различные кардиотропные препараты (нитраты, антагонисты кальция, бета-блокаторы и др.), которые способны оказывать прямое повреждающее действие на слизистую желудка и пищевода (ацетилсалициловая кислота, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)), а также снижать тонус нижнего пищеводного сфинктера и провоцировать в дальнейшем развитие ГЭРБ либо ухудшение ее течения, если она уже является составляющей коморбидного фона больного [8].

Имеются данные о том, что при ишемической болезни сердца (ИБС) в сочетании с ГЭРБ симптомы изжоги ассоциированы с эпизодами ишемии миокарда на ЭКГ. Так, описана корреляционная связь патологического гастроэзофагеального рефлюкса и депрессии сегмента ST. Кроме того, доказана триггерная роль приступов стенокардии и нарушений сердечного ритма в манифестации или ухудшении течения ГЭРБ [9, 10]. В то же время у пациентов с ГЭРБ и ИБС при учащении рефлюксов отмечается большая продолжительность ишемических эпизодов как болевой, так и безболевой формы. Таким образом, у пациента с ГЭРБ и ИБС может наблюдаться взаимное ухудшение течения обоих заболеваний.

В условиях пандемии наиболее частыми сопутствующими заболеваниями при COVID-19 являются именно сердечно-сосудистые (ИБС, артериальная гипертензия) и СД (до 30%). При этом вирусная инфекция ухудшает их течение. Таким образом, при COVID-19, учитывая возможное взаимовлияние ИБС и ГЭРБ, следует ожидать более тяжелого их течения. Также известно, что ГЭРБ тесно ассоциирована с избыточной массой тела, ожирением [1] и с некоторыми другими компонентами метаболического синдрома, для которых установлено негативное влияние на течение COVID-19.

Следует обратить внимание на то, что терапия COVID-19 может вызывать развитие патологических изменений либо обострение уже имеющихся заболеваний пищевода. Так, в терапии пациентов с инфекцией применяются НПВП, зачастую в высоких дозах, что повышает риск развития НПВП-ассоциированных поражений ЖКТ и может способствовать развитию НПВП-индуцированной диспепсии, приводить к обострению уже имеющихся заболеваний, таких как НПВП-индуцированная гастропатия, а также ГЭРБ с частой изжогой [11]. Кроме того, описаны клинические случаи эрозивно-язвенного эзофагита у пациентов, страдающих COVID-19, однако специфические симптомы поражения пищевода при новой коронавирусной инфекции не уточняются. Результаты метаанализа данных 95 пациентов с тяжелой и крайне тяжелой формой инфекции, представленных китайскими авторами, пока-

зали, что у 38,9% имела место ГЭРБ с внепищеводными ларингофарингеальными проявлениями [12]. При этом симптоматика ГЭРБ была более выражена у пациентов с тяжелой и крайне тяжелой формой новой коронавирусной инфекции.

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ГЭРБ у ПАЦИЕНТОВ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

Основной задачей ведения пациентов с ГЭРБ являются купирование и контроль симптомов с минимизацией рисков рецидива заболевания, а также улучшение качества жизни [1]. Безусловно, успех терапии ГЭРБ определяет не только рациональный подбор лекарств, но и соблюдение пациентами ряда рекомендаций по диете и здоровому образу жизни.

В настоящее время терапевтическая коррекция ГЭРБ включает индивидуальный подход в зависимости от клинико-эндоскопических проявлений заболевания, а именно назначение оптимальных доз ингибиторов протонной помпы (ИПП) как на основном этапе лечения (не менее 4–8 нед.), так и при длительном поддержании ремиссии (до 6–12 мес.) [1, 13]. Все современные ИПП способны эффективно контролировать уровень pH в нижней трети пищевода и уменьшать или полностью купировать симптоматику эрозивной и эндоскопически негативной ГЭРБ.

Назначение ИПП в период новой коронавирусной инфекции требует рационального подхода, поскольку известно о снижении инактивации вируса SARS-CoV-2 при более высоком уровне pH в желудке, что может влиять и на остаточную вирусную нагрузку. Выдвинута гипотеза о том, что прием ИПП может повышать риск распространения SARS-CoV-2 в пищеварительной трубке [14, 15]. При этом частота приема и дозировка ИПП также могут иметь значение. Согласно результатам наблюдательного исследования (n=53 130) отношение шансов выявления положительного теста на COVID-19 у лиц, принимающих ИПП 1 р/сут, составило 2,15 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,90–2,44), 2 р/сут — 3,67 (95% ДИ 2,93–4,60) [16]. Следовательно, пациентам с ГЭРБ, которые нуждаются в длительной антисекреторной терапии, необходимо относиться к профилактике новой коронавирусной инфекции более тщательно.

Кроме того, при назначении кислотосупрессивной терапии пациентам с COVID-19 важно учитывать и риск потенциального взаимодействия ИПП с некоторыми лекарственными препаратами, применяемыми в терапии новой коронавирусной инфекции, в первую очередь теми, метаболизм которых проходит через систему цитохрома P450, например противовирусными. Вместе с тем лекарственные взаимодействия ИПП с этиотропными препаратами, рекомендованными в Российской Федерации, не отмечены [2]. Тем не менее, если пациент нуждается в антисекреторной терапии, рациональным будет назначение препаратов с наименьшим риском межлекарственных взаимодействий, таких как рабепразол или пантопразол.

В лечении ГЭРБ, особенно эрозивной формы, достаточно эффективным может быть назначение рабепразола. Препарат обладает не только оптимальным антисекреторным, но и цитопротективным действием, влияя на секрецию муцинов слизистой оболочкой [1]. Данный механизм действия рабепразола позволяет добиться более быстрой клинико-эндоскопической ремиссии по сравнению с дру-

гими ИПП [17]. Пациенты с эрозивной формой ГЭРБ нуждаются в поддерживающей терапии, длительность которой определяется индивидуально. В данной ситуации важен и профиль побочных эффектов ИПП. Рабепразол демонстрирует высокий уровень безопасности в отношении частоты побочных эффектов и переносимости, а его метаболизм минимально зависит от системы цитохрома P450 [18], что позволяет рекомендовать его в качестве препарата выбора у коморбидных пациентов, минимизируя в том числе и риски межлекарственного взаимодействия. В этой связи хотелось бы отметить, что пациенты с сердечно-сосудистой коморбидностью нередко получают антиагреганты, включая клопидогрел. В то же время для профилактики рисков тромботических осложнений при COVID-19 вследствие прокоагулянтного эффекта воспаления пациентам также назначают антиагрегантную или антикоагулянтную терапию.

Таким образом, важно избегать назначения ИПП, которые способны повлиять на метаболизм клопидогрела через изоформу системы цитохрома P450 CYP2C19 и уменьшить его антиагрегантный эффект [19]. Слабыми ингибиторами CYP2C19 являются пантопразол и рабепразол [20]. Учитывая, что для достижения быстрой клинико-эндоскопической ремиссии при ГЭРБ рекомендовано применять ИПП с выраженным антисекреторным эффектом [1], назначение рабепразола следует считать обоснованным. Известно, что константа диссоциации pKa для рабепразола имеет более высокие значения (4,53–5,0), чем для других ИПП, что отражается в быстром наступлении антисекреторного эффекта уже после первого приема, и, следовательно, быстром облегчении симптомов [21]. Биодоступность рабепразола составляет 52% в связи с выраженным эффектом «первого прохождения» через печень. Если возникает необходимость назначения рабепразола в удвоенной дозе, его биодоступность не изменяется даже в условиях подавления активности цитохрома. В отличие от других ИПП рабепразол метаболизируется преимущественно ферментативным путем с минимальным взаимодействием с изоферментами цитохрома P450 (CYP2C19, CYP3A), обуславливая предсказуемый клинический эффект и минимизируя риски межлекарственных взаимодействий. Результаты метаанализа с учетом работ из баз MEDLINE, EMBASE и Cochrane Library о взаимодействии клопидогрела и ИПП показали, что комбинированная терапия клопидогрелом и ИПП увеличивает риск тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых проявлений у пациентов с ИБС — быстрых метаболизаторов CYP2C19 [22]. При применении рабепразола совместно с клопидогрелом повышения риска серьезных сердечно-сосудистых событий не отмечено. Это позволяет рассматривать рабепразол в качестве препарата выбора при комбинированной терапии антисекреторным препаратом и клопидогрелом у коморбидных пациентов.

Важным является вопрос фармакоэкономической доступности препарата, особенно при необходимости длительного его применения. Рациональным решением такого вопроса будет правильный выбор оптимального дженерика. Критерии выбора дженерических препаратов общеизвестны, среди них важным является доказанная терапевтическая эквивалентность оригинальному препарату (в том числе по безопасности), что подтверждается включением дженерика в «Оранжевую книгу» FDA (Food and Drug Administration — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) [23].

В качестве иллюстрации оптимального выбора ИПП для пациентов с ГЭРБ и сердечно-сосудистой коморбидностью, переболевших новой коронавирусной инфекцией, приводится клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Л., 57 лет, обратилась с жалобами на частую изжогу в течение дня, появление которой не может четко связать с чем-либо, на солоноватый привкус во рту, иногда — ощущение кислоты во рту в течение дня.

Аппетит периодически снижен, объясняет это часто возникающей тревогой по поводу пандемии. Стул ежедневный, чаще оформленный, иногда кашицеобразный, 1–2 р/сут, без патологических примесей. Кроме того, отмечает сохраняющуюся слабость, которая появилась на фоне коронавирусной инфекции. В течение последнего месяца беспокоит частая головная боль (участвовавшая после перенесенной новой коронавирусной инфекции) на фоне нормального артериального давления.

Появление вышеописанных жалоб отметила через 14 дней после перенесенного COVID-19 с 5% поражением легких (температура до 38,3 °С, головная боль, диарея, слабость). Лечилась амбулаторно: противовирусные препараты, антибиотик из группы макролидов в течение 6 дней, НПВП в течение 10 дней (поскольку часто беспокоили головные боли, несмотря на нормализацию температуры тела). Перенесла COVID-19 за месяц до обращения.

Из анамнеза заболевания: около 5 лет назад установлен диагноз ГЭРБ; последняя гастроскопия 2 года назад — выявлена недостаточность кардии, катаральный рефлюкс-эзофагит, антральный гастрит; инфекция *Helicobacter pylori* быстрым уреазным тестом не подтвердилась. Получала короткими курсами омепразол, пантопразол, альгинаты — с положительным эффектом. При появлении вышеописанных жалоб самостоятельно принимала альгинаты, антациды, небрендируемый дженерик омепразола — с незначительным эффектом. Жалобы на частую изжогу и неэффективность принимаемых препаратов связывает с реакцией на стрессовую ситуацию (тревожное расстройство по поводу пандемии). Обратилась для обследования и подбора необходимой терапии.

У пациентки диагностированы: ИБС (атеросклеротический кардиосклероз); гипертоническая болезнь II стадии, 3-я степень повышения АД; ожирение 1-й степени, риск 4 — высокий; целевое АД 130/80 мм рт. ст. Функциональный класс 2 по NYHA (New York Heart Association, Нью-Йоркская ассоциация сердца). Недостаточность кровообращения I стадии. СД 2 типа, компенсированный. Получает комбинацию лозартан + амлодипин, бисопролол, клопидогрел, аторвастатин, вилдаглиптин, гликлазид. Наблюдается у кардиолога и эндокринолога по месту жительства.

При головных болях, которые часто стали беспокоить после перенесенной коронавирусной инфекции, периодически принимает НПВП.

Из анамнеза жизни: не работает. Семейный анамнез: отягощен по раку желудка, СД 2 типа, ИБС, гипертоническая болезнь. Эпидемиологический и аллергологический анамнезы без особенностей.

Объективно: состояние удовлетворительное, кожные покровы обычной окраски, чистые, тургор снижен, видимые слизистые без изменений. Глотание не наруше-

но. Повышенного питания, индекс массы тела 33,4 кг/м². Периферические лимфоузлы не увеличены, отеков нет. Язык географический, у корня обложен белым налетом. Живот несколько вздут, при пальпации мягкий, умеренно болезненный в эпигастрии. Печень, селезенка не увеличены, безболезненны. «Пузырные симптомы» отрицательные. При объективном обследовании других органов и систем — без значимых отклонений.

Выполнены лабораторные исследования. Общеклинические анализы: без значимых отклонений. В биохимическом анализе крови: незначительное повышение аланинаминотрансферазы до 40 Ед/л (норма до 33 Ед/л). Липидограмма: общий холестерин 5,9 ммоль/л, липопротеины низкой плотности 3,9 ммоль/л. Глюкоза 6,4 ммоль/л, гликированный гемоглобин 5,9%, С-реактивный белок 9 мг/л.

ЭКГ: без отрицательной динамики по сравнению с предыдущими снимками. Протокол видеоэзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС): просвет пищевода свободно проходим, содержимое пищевода — пенная слизь. Слизистая в нижней трети гиперемирована, отечна, имеются двухлинейные эрозии протяженностью до 0,5 см под фибрином. Кардия смыкается медленно, не полностью. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы нет. Содержимое желудка натощак содержит небольшое количество слизи. Слизистая желудка умеренно гиперемирована, отечна в антральном отделе, единичные неполные эрозии антрального отдела желудка. Перистальтика активная, прослеживается во всех отделах. Привратник округлой формы, проходим, в тонусе. Луковица двенадцатиперстной кишки (ДПК) не деформирована. Слизистая ДПК гиперемирована. В просвете ДПК следы желчи. Большой дуоденальный сосочек не изменен. Заключение: эрозивный рефлюкс-эзофагит кардии А (по Лос-Анджелесской классификации); недостаточность кардии; эрозивный антральный гастрит. 13С-уреазный дыхательный тест отрицательный.

УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения печени по типу жировой инфильтрации, холестероз стенки желчного пузыря, диффузные изменения поджелудочной железы неспецифического характера.

По данным суточной рН-импедансометрии пищевода (без ИПП) в течение дня регистрировалось 46 эпизодов кислого (рН<4) рефлюкса. Ночью кислые рефлюксы определялись в минимальном количестве (6 эпизодов). Индекс De Meester (составной показатель кислотных рефлюксов) выше нормы в дистальном отделе пищевода — 24,5 (N<14,7). Время экспозиции кислоты >6,3% (N<4%). Общее число жидких кислых рефлюксов — 52, нежидких — 10. Количество рефлюксов, продолжающихся 5 мин и более, — 8 (выше нормы). Продолжительность самого длинного кислого рефлюкса — 28,2 мин, что превышает нормальные значения. Общее число всех рефлюксов (кислых, слабощелочных, смешанных, газовых) за сутки не превышает допустимых значений и составляет 62. Рефлюксы преимущественно жидкие, кислые. Уровень среднего ночного базального импеданса снижен до 1329 Ом (N≥2292). Индекс симптома, ассоциации симптома с рефлюксом — положительный для изжоги. Заключение: данные анализа суточной рН-импедансометрии пищевода наиболее характерны для ГЭРБ с кислым рефлюксом.

Установлен гастроэнтерологический диагноз: ГЭРБ, эрозивный рефлюкс-эзофагит стадии А (по Лос-Анджелесской классификации). Хронический негативный по *Helicobacter*

pylori гастрит, обострение. Эрозии антрального отдела желудка. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз печени.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

Результаты ЭГДС и суточной рН-импедансометрии подтвердили диагноз ГЭРБ. При этом эрозивная форма ГЭРБ выявлена впервые, что может объясняться приемом НПВП по поводу головных болей, а также ухудшением течения ГЭРБ после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Несмотря на то, что жалобы на частую изжогу появились через 14 дней после перенесенного COVID-19, можно предполагать появление эрозивных изменений в слизистой оболочке пищевода уже в период болезни. Лечение ГЭРБ небрендированным омепразолом нерацionalmente, что и подтвердилось неэффективностью купирования симптомов ГЭРБ и эндоскопической динамикой. Необходимо назначение ИПП с выраженным антисекреторным эффектом. Кроме того, в терапии ГЭРБ важно воздействовать и на структуру слизистой пищевода, улучшать ее клеточный состав, при необходимости нормализовать моторику. В этом отношении назначение рабепразола с учетом двойного механизма действия (антисекреторного и цитопротективного) является вполне обоснованным. Учитывая коморбидный фон и прием пациенткой большого количества лекарственных препаратов, необходимо выбирать ИПП с наименьшими рисками межлекарственных взаимодействий, что в полной мере относится к рабепразолу.

В комплексной терапии ГЭРБ антисекреторные препараты можно сочетать с невсасывающимися антацидами и альгинатами. Также в составе комплексной терапии ГЭРБ могут применяться прокинетики. По результатам суточной рН-импедансометрии число рефлюксов в течение суток не выходит за пределы нормы, поэтому вопрос о назначении прокинетиков не стоял.

При выявлении эндоскопически позитивной формы ГЭРБ к терапии кроме ИПП при необходимости можно добавлять эзофагопротекторы, например препарат на основе хондроитина сульфата, гиалуроновой кислоты и поллоксамера 407 [1]. Кроме того, при ГЭРБ возможно применение препарата рабамипид, действие которого обусловлено регуляцией синтеза простагландинов через циклооксигеназу-2, факторы повышенной проницаемости эпителия слизистой оболочки и белки плотных межклеточных контактов и некоторыми другими механизмами, направленными на защиту слизистой оболочки ЖКТ и восстановление ее естественных барьерных свойств [24]. Комбинация ИПП и рабамипида позволяет добиться более быстрой регрессии симптомов ГЭРБ, чем монотерапия ИПП. Гастроскопия показала, что у пациентки имеются эрозивные повреждения не только в пищеводе, но и в антральном отделе желудка, что может быть обусловлено приемом НПВП. Кроме того, учитывая высокую экспрессию эпителием ЖКТ АПФ2 и возможность поражения вирусом SARS-CoV-2 слизистой пищевода, желудка и других отделов ЖКТ, назначение рабамипида в качестве цитопротектора надо признать обоснованным.

Пациентке даны рекомендации по диетической коррекции. Назначен рабепразол (Разо®) в дозе 20 мг 1 р/сут в течение 4 нед., затем по 10 мг 1 р/сут в течение еще 6 мес. (при необходимости — более длительно) в комбинации

с рабамипидом 100 мг 3 р/сут в течение 1 мес. При контрольном телефонном разговоре через 7 дней пациентка сообщила о положительной динамике: изжога купирована, переносимость терапии хорошая. При контрольной ЭГДС через месяц выявлена положительная динамика, эрозии в пищеводе и желудке заэпителизировались. Пациентке также рекомендована консультация невролога для уточнения причины головных болей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение еще раз подчеркнем, что пациенты с ГЭРБ после перенесенной новой коронавирусной инфекции могут иметь выраженную симптоматику и более значимые эндоскопические изменения. Терапевтическая коррекция должна быть направлена на достижение быстрой клинико-эндоскопической ремиссии с учетом патогенетических особенностей заболевания, рисков поражения пищевода, коморбидного фона, если таковой имеется. Последний требует учитывать риски межлекарственных взаимодействий и нежелательных реакций на назначаемые препараты. При этом в каждом отдельном случае необходим рациональный индивидуальный подход в определении дозировки лекарственного средства и длительности терапии, в том числе с учетом фармакоэкономических особенностей. Рекомендация по назначению рабепразола пациентам с ГЭРБ на фоне или после перенесенной новой коронавирусной инфекции, в том числе на фоне коморбидности, является вполне обоснованной.

Литература

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(4):70–97. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2020;30(4):70–97 (in Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.
- Драпкина О.М., Маев И.В., Бакулин И.Г. и др. Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Профилактическая медицина. 2020;23(3):120–152. [Drapkina O.M., Mayev I.V., Bakulin I.G. et al. Diseases of the digestive system in the context of a novel coronavirus infection (COVID-19) pandemic. Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii. Profilakticheskaya meditsina. 2020;23(3):120–152 (in Russ.)].
- Mao R., Qiu Y., He J.-S. et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(7):667–678. DOI: 10.1016/S2468-1253 (20) 30126-6.
- Yandrapu H., Marcinkiewicz M., Sarosiek I. et al. Role of Saliva in Esophageal Defense: Implications in Patients With Nonerosive Reflux Disease. *Am J Med Sci.* 2015;5(349):385–391. DOI: 10.1097/MAJ.0000000000000443.
- Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Гоник М.И. Применение рабамипида в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Терапевтический архив. 2020;92(4):98–104. [Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Gonik M.I. The use of rebamipide in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2020;92(4):98–104 (in Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.04.000568.
- Suresh Kumar V.C., Mukherjee S., Harne P.S. et al. Novelty in the gut: a systematic review and meta-analysis of the gastrointestinal manifestations of COVID-19. *BMJ Open Gastroenterol.* 2020;7(1): e000417. DOI: 10.1136/bmjgast-2020-000417.
- Blevins C.H., Iyer P.G., Vela M.F., Katzka D.A. The Esophageal Epithelial Barrier in Health and Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(5):608–617. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.06.035.
- Пахомова И.Г., Зиновьева Е.Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у полиморбидного пациента: особенности терапии. РМЖ. 2017;10:760–764. [Pakhomova I.G., Zinovieva E.N. Gastroesophageal reflux disease in a polymorbid patient: features of therapy. *RMJ.* 2017;10:760–764 (in Russ.)].

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

Роль неинвазивной вентиляции легких в комплексной терапии больных хронической обструктивной болезнью легких с гиперкапнической дыхательной недостаточностью

Д.м.н. Н.А. Кузубова¹, профессор О.Н. Титова¹, к.м.н. Д.Б. Склярова²

¹ ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

² СПб ГБУЗ «Введенская больница», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Введение: развитие гиперкапнии у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с хронической дыхательной недостаточностью приводит к снижению эффективности длительной кислородной терапии (ДКТ), увеличению числа обострений и повышению риска летального исхода.

Цель исследования: определить роль неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) в комплексной респираторной терапии ХОБЛ, осложненной хронической гиперкапнической дыхательной недостаточностью (ГДН).

Материал и методы: в проспективное исследование вошло 30 больных ХОБЛ тяжелой степени тяжести (группа D) с хронической ГДН в период ремиссии заболевания. Было сформировано 2 группы: 1-я группа (n=14) — больные ХОБЛ с ГДН (парциальное напряжение углекислого газа (PaCO₂) 54,7±7,2 мм рт. ст.), получавшие НВЛ и ДКТ; 2-я группа (n=16) — больные ХОБЛ с ГДН (PaCO₂ 52,8±6,96 мм рт. ст.), получавшие только ДКТ. Пациентам 1-й группы была назначена НВЛ в режиме ViLevel 3 ч в день ежедневно и ДКТ в режиме 16 ч в день, поток 3 л/мин. Пациенты 2-й группы получали только ДКТ в аналогичном режиме. Оценивали тяжесть одышки (по шкале mMRC), переносимость физической нагрузки (по тесту 6-минутной ходьбы), сатурацию кислорода в крови, газовый состав крови, основные функциональные показатели легких, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА). Исследования проводили трижды: исходно, через 2 нед. и через 12 мес. терапии.

Результаты исследования: на фоне НВЛ и ДКТ у пациентов 1-й группы уменьшилась выраженность одышки (p<0,05), увеличилась толерантность к физической нагрузке, наблюдалось значительное снижение PaCO₂ (с 54,7±7,2 до 43,14±4,86 мм рт. ст., p<0,05) и увеличение PaO₂. Применение НВЛ на протяжении года способствовало уменьшению числа госпитализаций, связанных с тяжелым обострением ХОБЛ (с 3,0±1,37 до 1,2±0,5, p<0,05).

Заключение: применение НВЛ у больных ХОБЛ с ГДН на фоне ДКТ способствует не только улучшению параметров газообмена, улучшению клинического состояния, но и снижению числа обострений, требующих госпитализации. У пациентов, получающих ДКТ, необходимо контролировать показатели газообмена для своевременного выявления ГДН и назначения НВЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, гиперкапния, гипоксемия, дыхательная недостаточность, длительная кислородотерапия, неинвазивная вентиляция легких.

Для цитирования: Кузубова Н.А., Титова О.Н., Склярова Д.Б. Роль неинвазивной вентиляции легких в комплексной терапии больных хронической обструктивной болезнью легких с гиперкапнической дыхательной недостаточностью. РМЖ. 2021;6:23–26.

ABSTRACT

The role of non-invasive ventilation in the complex therapy of patients with chronic obstructive pulmonary disease with hypercapnic respiratory failure

N.A. Kuzubova¹, O.N. Titova¹, D.B. Sklyarova²

¹Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg

²Vvedenskaya City Clinical Hospital, Saint-Petersburg

Background: hypercapnia development in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with chronic respiratory failure leads to a decrease in the efficacy of long-term oxygen therapy (LTOT), an increase in the number of exacerbations and an increased risk of fatal outcome.

Aim: to determine the role of non-invasive lung ventilation (NVL) in the complex respiratory therapy of COPD complicated by chronic hypercapnic respiratory failure (HRF).

Patients and Methods: a prospective study included 30 patients with severe COPD (group D) with chronic HRF during disease remission. There were 2 groups: group 1 (n=14) — patients with COPD and HRF (partial pressure of carbon dioxide (PaCO₂) of 54.7±7.2 mm Hg), receiving NIV and LTOT; group 2 (n=16) — patients with COPD and HRF (PaCO₂ 52.8±6.96 mm Hg) who received only LTOT. Group 1 was prescribed with BiLevel NIV 3 hours a day on the daily basis and LTOT 16 hours a day, flow rate — 3 L/min. Group 2 received only LTOT in a similar mode. The mMRC (Modified Medical Research Council) Dyspnea Scale, exercise tolerance test (6-minute walk test), blood oxygen saturation, blood gas composition, the main pulmonary function parameters, and pulmonary artery systolic pressure (PASP) were evaluated. The studies were conducted three times: initially, after 2 weeks and after 12 months of therapy.

Results: during NIV and LTOT, there was a decrease in dyspnea severity in group 1 ($p < 0.05$), an increase in exercise tolerance, a significant decrease in PaCO_2 (54.7 ± 7.2 to 43.14 ± 4.86 mm Hg, $p < 0.05$) and an increase in PaO_2 . NIV use throughout the year contributed to a decrease in the number of hospitalizations associated with severe COPD exacerbation (from 3.0 ± 1.37 to 1.2 ± 0.5 , $p < 0.05$).

Conclusion: NIV use in patients with COPD and HRF during LTOT contributed not only to improving the parameters of gas exchange, improving the clinical condition but also to reducing the number of exacerbations that require hospitalization. In patients receiving LTOT, it is necessary to monitor the gas exchange indicators for the timely detection of HRF and NIV prescription.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, hypercapnia, hypoxemia, respiratory failure, long-term oxygen therapy, non-invasive ventilation.

For citation: Kuzubova N.A., Titova O.N., Sklyarova D.B. The role of non-invasive ventilation in the complex therapy of patients with chronic obstructive pulmonary disease with hypercapnic respiratory failure. *RMJ*. 2021;6:23–26 (in Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

Для пациентов в терминальной стадии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) характерно развитие хронической дыхательной недостаточности (ХДН), которая ассоциируется с повышенной летальностью [1]. На этой стадии заболевания возможности лечения ограничены, поскольку доказано, что только длительная кислородная терапия (ДКТ) продлевает жизнь таким больным [2]. В 2013 г. в Санкт-Петербурге был открыт Городской пульмонологический центр (ГПЦ), основной задачей которого является организация ДКТ пациентам с ХДН. С момента открытия ГПЦ были обеспечены кислородными концентраторами 543 пациента с ХДН. Применение ДКТ способствовало снижению числа госпитализаций и летальности [3]. Было выявлено положительное влияние на клиническое течение заболевания (уменьшение выраженности одышки, увеличение толерантности к физическим нагрузкам), легочную гемодинамику и функцию диафрагмы [4]. В то же время было показано, что как только у пациентов развивается прогрессирующая гиперкапническая дыхательная недостаточность (ГДН), эффективность ДКТ обычно снижается и возникает необходимость дополнения респираторной терапии неинвазивной вентиляцией легких (НВЛ) [5]. Пациенты с ХОБЛ на стадии развития хронической гиперкапнии чаще попадают в стационар, а после госпитализации у них существенно сокращается время до следующего обострения [6]. Кроме того, наличие гиперкапнии является определяющим фактором смертности [7]. С учетом вышесказанного с большой долей уверенности можно констатировать, что коррекция гиперкапнии способствует улучшению прогноза у таких пациентов.

Неинвазивная вентиляция легких — метод респираторной поддержки, предусматривающий использование всех известных вспомогательных режимов вентиляции, носовых или лицевых масок, шлемов, без применения инвазивного доступа — эндотрахеальной или трахеостомической трубки [8]. Хотя нет никаких сомнений в том, что длительная НВЛ улучшает исходы у пациентов с рестриктивными заболеваниями легких и нервно-мышечными заболеваниями [9], но доказательств преимущества применения этого метода у больных ХОБЛ с ГДН долгое время не было. Большинство первоначальных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) не выявили явного улучшения газообмена, функции легких и влияния на симптомы [10, 11]. Так, С. Casanova et al. [11] не обнаружили значительного снижения летальности среди пациентов, получавших НВЛ в дополнение к стандартной помощи (включая ДКТ). В исследовании E. Clini et al. [12] в ходе 24-месячного наблюдения 122 пациентов в стабильном периоде ХОБЛ также не было обнаружено значительного влияния НВЛ на снижение ри-

ска смерти [12]. В 2011 г. были опубликованы результаты исследования RECOVER, в котором изучалась эффективность НВЛ при включении в мультидисциплинарную программу легочной реабилитации больных стабильной тяжелой ХОБЛ [7]. Выявлено, что добавление НВЛ снизило частоту сердечных сокращений и уменьшило одышку, а также стабилизировало или даже увеличило объем форсированного выдоха в 1-ю секунду (ОФВ_1) в течение всего периода исследования (2 года). Т. Köhnlein et al. [13] в большом РКИ показали, что лечение пациентов с ХОБЛ, страдающих тяжелой формой хронической ГДН, с помощью НВЛ значительно улучшает выживаемость.

Несмотря на то, что клиническая эффективность НВЛ у больных ХОБЛ с ГДН была продемонстрирована в многочисленных зарубежных исследованиях, длительное время не было рекомендаций о сроках назначения и показаниях к НВЛ. В настоящее время отсутствуют рекомендации по скорости оптимального снижения PaCO_2 , а также информация о необходимости нормализации PaCO_2 . В 2019 и 2020 гг. European Respiratory Society и American Thoracic Society опубликовали рекомендации по длительному применению НВЛ, предлагающие использовать этот метод респираторной терапии у больных ХОБЛ с сопутствующей гиперкапнией в стабильном периоде заболевания [14, 15]. У пациентов, госпитализированных по поводу обострения заболевания с острой ГДН, предлагается повторная оценка статуса пациента для определения целесообразности применения НВЛ через 2–4 нед. после разрешения острого периода.

Цель исследования: определить роль НВЛ в комплексной респираторной терапии ХОБЛ, осложненной хронической ГДН.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проспективное исследование проведено на базе НИИ пульмонологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, СПб ГБУЗ «Введенская больница». Было обследовано 30 больных ХОБЛ тяжелой степени тяжести (группа D [16]) с хронической ГДН в период ремиссии ХОБЛ. К критериям исключения относились клинически значимая сопутствующая патология, перенесенные хирургические вмешательства на органах грудной клетки, острый инфаркт миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе. Все пациенты получали базисную терапию, согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ХОБЛ [17]. Пациентов включали в исследование только после подписания информированного согласия.

Было сформировано 2 группы. Первую группу ($n=14$) составили больные ХОБЛ с ГДН, получавшие НВЛ

и ДКТ, 2-ю группу (n=16) — больные ХОБЛ с ГДН, получавшие только ДКТ. Пациентам 1-й группы назначали НВЛ в режиме BiLevel (аппарат «BMC RESmart GII BPAP System T-30T», BMC Medical Co., Ltd) 3 ч в день ежедневно и кислородотерапию (INVACARE perfecto 2, INVACARE, Германия) 16 ч в день, поток 3 л/мин. Пациенты 2-й группы получали только ДКТ в режиме 16 ч в день, поток 3 л/мин. Указанную терапию пациенты получали в течение 2 нед. стационарного лечения и далее на протяжении года. Через 12 мес. пациентов обследовали повторно.

Тяжесть одышки оценивали по шкале модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета (Modified Medical Research Council (mMRC) questionnaire).

Переносимость физической нагрузки оценивали с помощью теста 6-минутной ходьбы («6-минутная шаговая проба»). Тестирование пациентов проводилось в больничном коридоре после 15-минутного отдыха.

Всем пациентам проводили пульсоксиметрию с определением сатурации кислорода в крови (SpO₂) и анализ газового состава артериальной крови, полученной путем катетеризации лучевой артерии, с определением парциального напряжения кислорода (PaO₂) и углекислого газа (PaCO₂).

Спирометрию выполняли на приборе для комплексного исследования функциональных показателей легких «Masterscreen» фирмы Erich Jaeger GmbH (Германия). Определяли жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную ЖЕЛ (ФЖЕЛ), ОФВ₁, индекс Генслера (ОФВ₁/ФЖЕЛ).

Оценку систолического давления в легочной артерии (СДЛА) проводили при непрерывной волновой доплерографии на аппарате экспертного класса «GEVIDID 7 Dimension» (General Electrics, США) с применением матричного мультиспектрального датчика 2–4 МГц.

Математическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета прикладных статистических программ Statistica for Windows V.7.0. Предварительно оценивали соответствие исследуемых выборок закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро — Уилка. Если распределение признаков в группах соответствовало нормальному закону распределения, для сравнения групповых средних использовали параметрический t-критерий Стьюдента. В противном случае использовали непараметрические методы. Определение числовых характеристик переменных с вычислением средней арифметической и средней квадратической ошибки было проведено с помощью описательной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируемые группы существенно не различались по возрасту, полу и стажу курения (табл. 1). Длительность заболевания в соответствии с анамнезом и число обострений в год достоверно не различались в группах. У всех больных исходно определялись низкие показатели PaO₂, повышение парциального напряжения углекислого газа в артериальной крови (табл. 2). Пациенты обеих групп существенно не различались по параметрам вентиляционной функции легких, прежде всего по показателям ОФВ₁. У всех пациентов индекс Генслера был <0,7, отмечалась низкая насыщенность крови кислородом: показатель SpO₂ в 1-й и 2-й группах был равен 86,75±3,13% и 87,3±3,18% соответственно. Пациенты жаловались на одышку и снижение толерантности к физической нагрузке, у них также имела место легочная гипертензия.

Через 2 нед. использования НВЛ и ДКТ у пациентов 1-й группы уменьшалась выраженность одышки, появлялась тенденция к увеличению толерантности к физической нагрузке, а также наблюдалось значительное снижение PaCO₂ и увеличение PaO₂ (см. табл. 2).

Одними из первых, кто обратил внимание на важность НВЛ в улучшении параметров газообмена, была исследовательская группа под руководством O. Diaz [5]. При использовании НВЛ 3 ч в день 5 дней в неделю в течение 3 нед. подряд отмечено почти 50-процентное уменьшение нагрузки на диафрагму и значительное снижение PaCO₂ на 8,4 мм рт. ст. (95% доверительный интервал (ДИ) 5,5–11,4), а также увеличение PaO₂ на 8,5 мм рт. ст. (95% ДИ 5,2–11,2). Помимо этого наблюдалось значительное снижение функциональной остаточной емкости, что указывало на уменьшение гиперинфляции, а также увеличение ОФВ₁ и ФЖЕЛ. W. Windisch et al. [18] в нескольких исследованиях показали, что при использовании НВЛ с высоким давлением на вдохе и большой частотой дыхания может быть достигнуто значительное снижение, а во многих случаях — нормализация PaCO₂ и существенное увеличение PaO₂.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ХОБЛ с ГДН

Показатель	1-я группа	2-я группа
Возраст, лет	65,55±6,19	67,8±6,54
Стаж курения, пачка/лет	40,45±10,42	42,85±9,54
Длительность заболевания, лет	8,8±5,09	9,8±2,14

Таблица 2. Влияние НВЛ на выраженность одышки и газовый состав артериальной крови

Показатель	До лечения		Через 2 нед.		Через 1 год	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Число госпитализаций в год	3±1,37	3,15±0,15	-	-	1,2±0,5*	3,32±0,25
mMRC, баллов	3,15±1,12	3,3±0,47	2,65±0,98*	3,15±0,45	2,65±0,98*	3,4±0,56
6-минутный шаговый тест, м	196,45±23,63	200,45±34,05	211,53±21,17	202,38±34,15	235,15±21,88	194,32±24,05
PaO ₂ , мм рт. ст.	59,6 ± 4,8	55,98±6,67	66,8±7,79	54,9±6,51	64,5±6,59	53,5±5,43
PaCO ₂ , мм рт. ст.	54,7±7,2	52,8±6,96	46,6±4,18*	55,78±6,52	43,14±4,86*	55,58±5,76
ОФВ ₁ , %	28,24±5,56	29,16±5,5	-	-	29,12±5,18	27,16±5,45
СДЛА, мм рт. ст.	44,35±7,72	46,04±6,88	-	-	42,35±6,52	48,04±7,38

Примечание. * Статистическая значимость различий по сравнению с исходным показателем при p<0,05.

В то же время 12 РКИ показали, что на фоне НВЛ PaCO_2 снижается в среднем на 3,37 мм рт. ст. (95% ДИ 0,99–5,75, умеренная достоверность), а PaO_2 увеличивается на 3,09 мм рт. ст. (95% ДИ 1,45–4,74, умеренная достоверность) [7, 13, 14, 19, 20]. Этот минимальный эффект может быть связан с тем, что параметры НВЛ не были титрованы до целевых нормальных уровней PaCO_2 .

Хотя прямая связь между нарушениями газообмена и работой дыхания до конца не изучена, известно, что гипоксемия может отрицательно влиять на мышечную силу и выносливость в том числе и дыхательных мышц, а хроническая гиперкапния приводит к их дисфункции и нарушает работу иммунной системы [5, 21]. Основной целью длительного использования НВЛ при ХОБЛ является уменьшение дисфункции диафрагмы и восстановление контроля над спонтанным дыханием, что должно привести к разрешению гиперкапнии и улучшению оксигенации крови [22]. Кроме этого, НВЛ обеспечивает наиболее эффективное поступление кислорода при ДКТ. Адекватной оксигенации при НВЛ может способствовать вовлечение в процесс газообмена недостаточно вентилируемых структурно-функциональных единиц респираторной зоны. При НВЛ также нивелируется «усталость вспомогательной дыхательной мускулатуры» и снижается гиперинфляция [5, 22].

После выписки из стационара пациенты 1-й группы продолжали использовать НВЛ и кислородотерапию в аналогичном режиме на протяжении 1 года. На фоне длительного применения НВЛ и ДКТ снизилась выраженность одышки и увеличилась толерантность к физической нагрузке (см. табл. 2), в то время как среди пациентов, получавших только ДКТ, наблюдалось прогрессирующее усиление одышки и уменьшение дистанции при выполнении теста 6-минутной ходьбы. Кроме того, применение НВЛ на протяжении года способствовало уменьшению числа госпитализаций по поводу тяжелых обострений ХОБЛ (см. табл. 2). Следует учесть, что долгосрочный прогноз после госпитализации при ХОБЛ неблагоприятен, 5-летняя смертность составляет около 50% [23]. В связи с этим одной из основных задач лечения ХОБЛ является уменьшение числа госпитализаций, связанных с заболеванием, особенно у пациентов с высоким риском развития острой ГДН. Известно, что НВЛ, инициированная у больных в стабильном состоянии, может снизить число будущих госпитализаций. Так, E. Clini et al. [12] сообщили, что число госпитализаций было ниже при одновременном проведении НВЛ и ДКТ, чем при использовании только кислородного режима (-45% против +27%). Такая же закономерность продемонстрирована в исследовании T. Köhlein et al. [13]. Авторы показали, что у больных, получавших НВЛ, наблюдалось более выраженное снижение числа экстренных госпитализаций по сравнению с контрольной группой, где больные получали только ДКТ (2,2 и 3,1 обострения на одного пациента в год соответственно).

Достоверного влияния НВЛ на параметры вентиляционной функции легких у пациентов 1-й группы выявлено не было. Однако у этих больных отмечено улучшение газообмена: снижение PaCO_2 и тенденция к повышению PaO_2 (см. табл. 2).

Помимо отмеченных выше позитивных клинико-функциональных изменений на фоне сочетанного применения ДКТ и НВЛ, отмечалась тенденция к снижению СДЛА. При этом в группе пациентов, получавших только ДКТ, выяв-

лена тенденция к повышению этого показателя, что может свидетельствовать о прогрессировании поражения сосудистой зоны малого круга кровообращения (см. табл. 2). В доступной литературе сведения о влиянии НВЛ на гемодинамические показатели малого круга кровообращения отсутствуют.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие гипоксической дыхательной недостаточности у пациентов с ХОБЛ существенно ограничивает терапевтические возможности и ухудшает прогноз. На этом этапе ведущая роль в менеджменте больных отводится респираторной терапии, в которой основную нишу заслуженно занимает ДКТ. Именно этот метод лечения позволяет снизить частоту обострений, летальность и улучшить качество жизни больных в терминальной стадии ХОБЛ. Применение НВЛ на фоне ДКТ способствует не только улучшению параметров газообмена и клинического состояния (уменьшение выраженности одышки, увеличение толерантности к физическим нагрузкам), но и снижению числа тяжелых обострений, требующих госпитализации.

У пациентов, получающих ДКТ, для своевременного выявления ГДН и назначения НВЛ необходимо регулярно контролировать показатели газообмена не только методом пульсоксиметрии, но и определяя парциальное напряжение кислорода и углекислого газа в артериальной крови.

Литература

- Cedano S., Bettencourt A.R., Traldi F. et al. Quality of life and burden in carers for persons with chronic obstructive pulmonary disease receiving oxygen therapy. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. 2013;21(4):860–867. DOI: 10.1590/S0104-11692013000400005.
- Kim V., Benditt J.O., Wise R.A., Sharafkhaneh A. Oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(4):513–518. DOI: 10.1513/pats.200708-124ET.
- Титова О.Н., Кузубова Н.А., Волчков В.А. и др. Пятилетний опыт оказания медицинской помощи больным бронхолегочной патологией с хронической гипоксемической дыхательной недостаточностью. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2020;64(3):117–123. [Titova O.N., Kuzubova N.A., Volchikov V.A. et al. Five-year experience in providing medical care to patients with bronchopulmonary pathology with chronic hypoxemic respiratory failure. *Health care of the Russian Federation*. 2020;64(3):117–123 (in Russ.)]. DOI: 10.46563/0044-197X-2020-64-3-117-123.
- Титова О.Н., Кузубова Н.А., Складарова Д.Б. и др. Влияние длительной кислородотерапии на клиническое течение заболевания и функцию диафрагмы у больных хронической обструктивной болезнью легких с гипоксемической дыхательной недостаточностью (опыт трехлетнего наблюдения). *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(9):45–51. [Titova O.N., Kuzubova N.A., Sklyarova D.B. et al. The effect of prolonged oxygen therapy on the clinical course of the disease and diaphragm function in patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypoxemic respiratory failure (three-year follow-up). *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(9):45–51 (in Russ.)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-9-45-51.
- Diaz O., Begin P., Torrealba B. et al. Effects of noninvasive ventilation on lung hyperinflation in stable hypercapnic COPD. *Eur Respir J*. 2002;20:1490–1498. DOI: 10.1183/09031936.02.00034402.
- Murphy P.B., Rehal S., Arbane G. et al. Effect of home noninvasive ventilation with oxygen therapy vs oxygen therapy alone on hospital readmission or death after an acute COPD exacerbation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:2177–2186. DOI: 10.1001/jama.2017.4451.
- McEvoy R.D., Pierce R.J., Hillman D. и соавт. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2009;64:561–566. DOI: 10.1136/thx.2008.108274.
- Авдеев С.Н. Неинвазивная вентиляция легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в стационаре и домашних условиях. *Пульмонология*. 2017;27(2):232–249. [Avdeev S.N. Non invasive ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a hospital and at home. *Pulmonologiya*. 2017;27(2):232–249 (in Russ.)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-2-232-249.
- Sahni S.A., Wolfe L. *Respiratory Care in Neuromuscular Diseases*. *Respir Care*. 2018;63(5):601–608. DOI: 10.4187/respcare.06210.
- Strumpf D.A., Millman R.P., Carlisle C.C. et al. Nocturnal positive-pressure ventilation via nasal mask in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144:1234–1239. DOI: 10.1164/ajrccm/144.6.1234.

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

Опыт применения препарата инозин пранобекс у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями

Д.м.н. Е.В. Мелехина, к.м.н. А.Д. Музыка, д.м.н. Ж.Б. Понежева,
член-корр. РАН А.В. Горелов

ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка эффективности различных схем терапии с использованием инозина пранобекса у детей с ежемесячными инфекциями органов респираторного тракта на фоне реактивации герпесвирусных инфекций (ГВИ), в т. ч. сочетанных форм.

Материал и методы: амбулаторно обследован 91 ребенок в возрасте от 3 до 17 лет с ежемесячными инфекциями органов респираторного тракта в течение предыдущих 3 мес. наблюдения и лабораторно подтвержденными с помощью прямых и косвенных методов диагностики активными формами ГВИ, в т. ч. сочетанными в 41% случаев. Из них 12 детей получали инозин пранобекс, 29 — инозин пранобекс + рекомбинантный интерферон (ИФН), 24 ребенка — инозин пранобекс + меглюмина акридоацетат. Группу сравнения составили 26 детей, которым проводилась местная терапия воспалительных изменений в ротоглотке лекарственными средствами растительного происхождения. Суммарно до начала терапии реактивацию инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6А/В, зафиксировали у 85,8% детей, вирусом Эпштейна — Барр — у 35,6%, цитомегаловирусом — у 7,5%, вирусом простого герпеса-1 — у 16%. Клинический эффект от проведенной терапии оценивали через 3 мес. после ее окончания по наличию или отсутствию случаев респираторных инфекций.

Результаты исследования: у пациентов, получавших инозин пранобекс + меглюмина акридоацетат, уменьшение выраженности воспалительных изменений задней стенки глотки после терапии было наиболее статистически значимым ($p=0,016$ по критерию Стьюдента). В группе пациентов, которые получали инозин пранобекс + рекомбинантный ИФН, зафиксировано наиболее выраженное уменьшение регионарной лимфаденопатии ($p=0,036$ по критерию Манна — Уитни) и гепатомегалии ($p=0,003$ по t -критерию Стьюдента) на фоне терапии. Наибольшее число пациентов с полным клиническим эффектом от проведенной терапии в течение трех последующих месяцев было в группе с назначением схемы инозин пранобекс + рекомбинантный ИФН. После окончания терапии у 47% детей выявлены лабораторные маркеры реактивации ГВИ, при этом доля сочетанных инфекций снизилась с 41% до 8%. Полный клинический эффект после окончания исследования зафиксирован у 86% пациентов, получавших инозин пранобекс + рекомбинантный ИФН, у 75% пациентов в группе монотерапии инозином пранобексом и у 63% пациентов, получавших инозин пранобекс + меглюмина акридоацетат. У пациентов группы сравнения отсутствовали острые респираторные инфекции только в 8% случаев. Различия между пациентами, получавшими терапию, и пациентами группы сравнения статистически достоверны.

Заключение: препарат инозин пранобекс имеет клиническую и вирусологическую эффективность в терапии рекуррентных респираторных инфекций у детей, связанных с реактивацией герпесвирусных инфекций, в т. ч. сочетанных форм.

Ключевые слова: дети, рекуррентные респираторные инфекции, сочетанные инфекции, вирусы группы герпеса.

Для цитирования: Мелехина Е.В., Музыка А.Д., Понежева Ж.Б., Горелов А.В. Опыт применения препарата инозин пранобекс у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями. РМЖ. 2021;6:27–32.

ABSTRACT

Inosine pranobex experience in children with recurrent respiratory infections

E.V. Melekhina, A.D. Muzyka, Zh.B. Ponezheva, A.V. Gorelov

Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow

Aim: to evaluate the efficacy of various treatment regimens using inosine pranobex in children with monthly infections of the respiratory tract in the setting of herpesvirus infections (hvi) reactivation, including combined forms.

Patients and Methods: 91 children aged 3 to 17 years with monthly respiratory infections were examined on an outpatient basis during the previous 3 months of follow-up and laboratory-confirmed active forms of HVI, including concomitant forms in 41% of cases. Of these, 12 children were treated with inosine pranobex, 29 — inosine pranobex + recombinant interferon (IFN), 24 children — inosine pranobex + meglumine acridone acetate. The comparison group consisted of 26 children who underwent topical therapy of inflammatory changes in the oropharynx with herbal medicines. In total, before the therapy initiation, infection reactivation caused by human herpes virus 6A/B was determined in 85.8% of children, Epstein-Barr virus — 35.6%, cytomegalovirus infection — 7.5%, herpes simplex virus — 1–16%. Therapy clinical effect was evaluated 3 months after the end of therapy by the presence or absence of respiratory infection cases.

Results: in patients receiving inosine pranobex + meglumine acridonacetate, there was the most statistically significant decrease ($p=0.016$, according to the Student's t -test) in the severity of the inflammatory changes in the posterior pharyngeal wall after therapy. In the group of patients receiving inosine pranobex + recombinant IFN, the most significant decrease in regional lymphadenopathy ($p=0.036$, according to the Mann-Whitney U -test) and hepatomegaly was determined during therapy ($p=0.003$, according to the Student's t -test). The largest number of patients with a complete clinical effect over the next 3 months was demonstrated in the group receiving inosine pranobex and recombinant IFN. After the end of therapy, laboratory markers of HVI reactivation were manifested in 47% of children, while the rate of

concomitant infections decreased from 41% to 8%. The complete clinical effect after the end of the study was recorded in 86% of patients treated with inosine pranobex + recombinant IFN, in 75% of patients in the inosine pranobex monotherapy group, and 63% of patients treated with inosine pranobex + meglumine acridonacetate. In the comparison group, acute respiratory infections were absent only in 8% of cases. The differences between the groups receiving therapy and the comparison group were statistically significant.

Conclusion: inosine pranobex has clinical and virological efficacy in the treatment of recurrent respiratory infections in children associated with HVI reactivation, including concomitant forms.

Keywords: children, recurrent respiratory infections, concomitant infections, herpesvirus infections.

For citation: Melekhina E.V., Muzyka A.D., Ponezheva Zh.B., Gorelov A.V. Inosine pranobex experience in children with recurrent respiratory infections. *RMJ*. 2021;6:27–32 (in Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

Вопросы противовирусной терапии респираторных инфекций у детей в настоящий момент являются крайне актуальными. Пандемия новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-Cov-2, еще раз продемонстрировала, что применение препаратов с противовирусным действием в первые 48 ч от начала клинических проявлений инфекции снижает тяжесть течения и улучшает исходы заболевания.

Назначение противовирусной терапии при респираторных инфекциях у детей определяется возрастом пациента, тяжестью состояния и этиологией заболевания. Кроме обширной группы респираторных вирусов причиной острых респираторных инфекций, в т. ч. рецидивирующих, могут стать вирусы группы герпеса.

Показана роль активных форм герпесвирусных инфекций (ГВИ) в рецидивировании инфекций органов респираторного тракта у детей и формировании хронических очагов инфекции аденоtonsиллярной зоны. По данным А.С. Левиной и соавт., рекуррентные респираторные заболевания у детей от 1 года до 6 лет в 75% случаев ассоциированы с ГВИ [1]. Наиболее часто обнаруживаются активные формы инфекции, вызванной вирусом герпеса человека (ВГЧ) 6А/В, несколько реже — вирусом Эпштейна — Барр (ВЭБ) и цитомегаловирусом (ЦМВ) [2]. Проведенные ранее исследования показали, что в группе пациентов с ежемесячными респираторными заболеваниями маркеры ГВИ обнаруживаются в 91% случаев. При этом, по данным наших исследований, в группе детей с ежемесячными респираторными инфекциями доля активных форм составляет около 40%, что еще раз подчеркивает необходимость комплексного подхода к диагностике этиологии рекуррентных заболеваний органов респираторного тракта [3].

В последние годы становится актуальной проблема сочетанных ГВИ. Наличие сразу нескольких герпесвирусов в активной форме в острой фазе заболевания меняет клиническую картину и затрудняет лабораторную диагностику состояния.

В работе Н.Г. Ярославцевой [4] продемонстрировано, что концентрация ДНК ВГЧ-6 в лейкоцитах периферической крови и плазме взрослых пациентов почти в 3 раза ниже при смешанной ГВИ, чем при моноинфекции ВГЧ-6 ($5,9 \times 10^4$ и 2×10^4 соответственно). Более ранние работы демонстрировали способность ВГЧ-6 к активации репликации ВЭБ из латентного состояния при сочетанной инфекции [5, 6]. В свою очередь, присутствие генома ВЭБ делало В-клетки более восприимчивыми к инфекции ВГЧ-6 [7]. Сочетание инфекции ВГЧ-6 и ВЭБ затрудняло диагностику активных форм ГВИ у беременных женщин [8] и у детей после трансплантации печени и почек [9].

Одним из наиболее изученных во всем мире противовирусных средств является инозин пранобекс [10, 11].

Препарат может влиять на уровни вирусной РНК, активен в отношении вируса простого герпеса (ВПГ), вируса папилломы человека, вируса иммунодефицита человека, вирусов гриппа и острых респираторных инфекций, ЦМВ-инфекции и ВЭБ [12].

Инозин пранобекс (синтетическое соединение парааминобензоата N-N-диметиламино-2-пропанола с инозином в молярном соотношении 3:1) широко используется с 1971 г. в качестве противовирусного средства, влияет на иммунную систему, усиливая пролиферацию Т-лимфоцитов и активность естественных клеток-киллеров, повышая уровни цитокинов [12–15].

В настоящее время противовирусные эффекты инозина пранобекса объясняют тремя механизмами:

1. Инозин пранобекс связывается со специфическими рецепторами клеточной мембраны лимфоцитов или проникает в клетку и оказывает прямое влияние на передачу сигналов, которые увеличивают ядерно-цитоплазматический транспорт и синтез РНК в лимфоцитах. Это приводит к стимуляции, созреванию и функционированию инфицированных вирусом лимфоцитов [16].
2. Инозин пранобекс подавляет синтез РНК вируса. Этот механизм обуславливает преобладание мРНК над РНК в клетках организма-хозяина, что снижает способность вируса контролировать синтез белка [17].
3. Инозин пранобекс усиливает действие эндогенного γ -ИФН, что является одним из компонентов стимулирующего воздействия препарата на клеточный иммунный ответ. Препарат способен повышать уровни ИЛ-2 и γ -ИФН, снижать уровень ИЛ-10, стимулировать созревание и дифференцировку Т-лимфоцитов, а также усиливать активированные лимфопролиферативные реакции [15].

В 2020 г. M. Votava и J. Veran предложили использовать инозин пранобекс в качестве неспецифического иммуностимулятора в лечении инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 [18]. Однако описания исследований по изучению противовирусной активности инозина пранобекса в отношении SARS-Cov-2 *in vitro* или клинических исследований в доступной литературе пока не встречалось.

В 2016 г. J. Veran et al. опубликовали результаты рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования IV фазы, где показаны эффективность и безопасность инозина пранобекса при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). В исследование было включено 463 взрослых пациента с подтвержденной ОРВИ, из них 231 получал инозин пранобекс, 232 получали плацебо. В исследуемой группе состояние пациентов улучшалось быстрее, чем в группе плацебо, среди пациентов моложе 50 лет без ожирения сроки купирования грип-

поподобных симптомов достоверно сокращались. Отмечена хорошая переносимость инозина пранобекса [19].

Таким образом, в любой эпидемический сезон существует проблема выбора тактики противовирусной терапии у детей с респираторными инфекциями, в т. ч. рецидивирующими. В этиологии этих состояний играют роль активные формы ГВИ, включая сочетанные, в связи с этим необходимо применение препаратов с доказанным широким спектром противовирусного действия.

Цель исследования: оценка эффективности различных схем терапии с использованием инозина пранобекса (Нормомед®) у детей с ежемесячными инфекциями органов респираторного тракта на фоне реактивации ГВИ, в т. ч. сочетанных форм.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследован 91 ребенок в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст $6,9 \pm 0,42$ года), наблюдавшийся амбулаторно с жалобами на ежемесячные инфекции органов респираторного тракта в течение предыдущих 3 мес. и лабораторно подтвержденными активными формами ГВИ, в т. ч. сочетанных форм.

Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от способа лечения. В 1-й группе 12 детей получали лечение препаратом инозин пранобекс по схеме: инозин пранобекс 10 дней, затем 10 дней перерыв, затем инозин пранобекс 10 дней. Во 2-й группе 29 детей получали инозин пранобекс 10 дней, затем рекомбинантный ИФН- $\alpha 2b$ в форме ректальных суппозиторий 10 дней, затем инозин пранобекс 10 дней. И в 3-й группе 24 детям была назначена терапия инозином пранобексом 10 дней, затем мелгумина акридонатацетатом по схеме на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20-е, 23-и сутки. Группу сравнения составили 26 детей, которым проводилась местная терапия воспалительных изменений в ротоглотке лекарственными средствами растительного происхождения. Доза инозина пранобекса в соответствии с инструкцией производителя составляла 50–75 мг/кг/сут, разделенных на 3–4 приема. Группы были сопоставимы по возрасту и гендерным характеристикам (табл. 1).

Всем пациентам проведено комплексное клиничко-лабораторное исследование до начала терапии, а также после завершения лечения. Диагностика ГВИ проводилась на основании косвенных и прямых данных.

Таблица 1. Характеристика групп исследования

Параметр	Инозин пранобекс (n=12)	Инозин пранобекс + рекомбинантный ИФН (n=29)	Инозин пранобекс + мелгумина акридонатацетат (n=24)	Группа сравнения (n=26)
Пол, n (%):				
мальчики	7 (58,3%)	16 (55,2%)	9 (37,5%)	18 (69,2%)
девочки	5 (41,7%)	13 (44,8%)	15 (62,5%)	8 (30,8%)
Возраст, Ме [Q ₁ –Q ₃]	8,5 [6,5–9,2]	7,7 [4,1–9,5]	7,0 [6,5–9,5]	7,0 [4,85–11,0]

Методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией результатов анализа в режиме реального времени в образцах периферической крови, мазках из ротоглотки выявляли и количественно определяли ДНК ВГЧ 5 типа, ВГЧ 6 типа, ВГЧ 4 типа. ПЦР-исследование проводили при помощи наборов реагентов, разработанных в ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора.

Кровь и мазки из ротоглотки проверяли на наличие антигенов вируса. Быстрым культуральным методом (vero, u937) выявляли ранние антигены ВГЧ-6 в сыворотке крови, клетках крови, мазке из ротоглотки. Методом непрямой реакции иммунофлюоресценции (экспериментальные тест-системы, созданные в ФГБУ НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России) выявляли поздние антигены ВГЧ-6 в сыворотке крови, клетках крови, мазке из ротоглотки.

Методом иммуноферментного анализа определяли вирусспецифические IgM и IgG к белкам ВПГ-1, ВЭБ, ЦМВ с помощью наборов фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Выявление специфических IgG к антигенам ВГЧ-6 проводили методом иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов «ВектоННВ-6-IgG» (РУ № ФСР 2011/09853 2166, ЗАО «Вектор-Бест», Россия) на автоматическом иммуноферментном анализаторе Freedom EVOlyzer 200 (TECAN Schweiz AG, Швейцария). Концентрацию вирусспецифических IgG оценивали по коэффициенту позитивности: положительный результат $\geq 1,0$; пограничный — от $\geq 0,8$ до $< 1,0$; отрицательный — $< 0,80$.

Острая первичная инфекция диагностировалась при наличии виремии, повышении уровня IgM, а также отсутствии IgG. Реактивированная инфекция определялась при

Таблица 2. Схема ранжирования клинических признаков

Симптом	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Гранулярный фарингит	Единичные ЛФ	ЛФ покрывают менее 1/3 видимой части задней стенки глотки	ЛФ покрывают от 1/3 до 1/2 видимой части задней стенки глотки	ЛФ покрывают 1/2 и более видимой части задней стенки глотки
Лимфаденопатия	ЛУ 10 мм и менее, единичные	ЛУ более 10 мм, 3 и более в группе в одной области	ЛУ более 10 мм, 3 и более в группе в двух областях	ЛУ более 10 мм, 3 и более в группе в трех и более областях
Гипертрофия небных миндалин	Ткани миндалин не выступают из-за небных дужек	Ткани миндалин занимают менее 1/3 расстояния от края передней небной дужки до язычка или срединной линии зева	Гипертрофированная паренхима заполняет 2/3 упомянутого расстояния	Миндалины доходят до язычка мягкого неба, соприкасаются между собой или заходят друг за друга
Гепатомегалия	Не выступает из-под края реберной дуги	Выступает на 1 см из-под края реберной дуги по среднеключичной линии более возрастной нормы	Выступает на 2 см из-под края реберной дуги по среднеключичной линии более возрастной нормы	Выступает на 3 см из-под края реберной дуги по среднеключичной линии более возрастной нормы

Примечание. ЛФ – лимфоидные фолликулы, ЛУ – лимфатические узлы.

виремии и повышении уровня IgG в 2,5 раза и более. Повышение IgG и/или наличие ДНК вируса в мазке из ротоглотки без виремии расценивалось как проявление латентной формы инфекции.

Для объективной оценки данных до и после назначения курса исследуемых препаратов применялась схема ранжирования клинических признаков, представленная в таблице 2.

Также оценивали вирусологическую и комплексную клиническую эффективность лечения в зависимости от проявлений острого респираторного заболевания (ОРЗ): полная эффективность — отсутствие ОРЗ в течение 3 мес. от начала терапии; неполная эффективность — уменьшение числа ОРЗ и/или снижение тяжести течения; отсутствие эффективности — сохраняющиеся ежемесячные ОРЗ.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием Microsoft Office Excel 2016, IBM SPSS Statistics v.26. Для количественных показателей при нормальном распределении рассчитывались средние арифметические величины ($M \pm SD$), для сравнения выборок использовался t -критерий Стьюдента; при распределении, отличном от нормального, рассчитывались медианы (Me) и межквартильный интервал ($Q_1 - Q_3$), для сравнения совокупностей использовался U -критерий Манна — Уитни. Номинальные данные описаны с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Оценка клинической эффективности терапии, основанная на динамике зернистости задней стенки глотки, гипертрофии миндалин, лимфаденопатии и гепатомегалии, представлена в таблице 3.

При сравнении выраженности зернистости задней стенки глотки видно, что наиболее выраженным на фоне проводимой терапии было восстановление слизистой задней стенки глотки у пациентов, получавших курс противовирусной терапии инозином пранобексом в сочетании с меглумином акридонацетатом. Во всех исследуемых группах изменение размера небных миндалин до и после проведения терапии, а также в группе сравнения были статистически незначимыми. При сравнении степени лимфаденопатии, выраженной в баллах (критерий Манна — Уитни), было установлено, что различия в группах статистически незначимы, за исключением группы с терапией инозином пранобексом в сочетании с рекомбинантным ИФН, где были отмечены статистически значимые различия ($p = 0,036$). Выраженность лимфаденопатии была выше до терапии, чем после терапии (1,5 и 1,0 балла соответственно). Таким образом, наиболее быстро уменьшение выраженности полилимфаденопатии наступало у пациентов, получавших терапию инозином пранобексом в сочетании с рекомбинантным ИФН.

При сравнении размеров печени выявлено, что в группе пациентов, получавших терапию сочетанием

Таблица 3. Сравнительная оценка клинической эффективности различных схем терапии у детей с активными формами герпесвирусных инфекций

Параметр	Инозин пранобекс (n=12)			Инозин пранобекс + рекомбинантный ИФН (n=29)			Инозин пранобекс + меглумина акридонацетат (n=24)			Группа сравнения (n=26)		
	до	после	p	до	после	p	до	после	p	до	после	p
Зернистость задней стенки глотки, баллов, $M \pm SD$ (95% ДИ)	1,75±0,25 (1,2-2,3)	1,4±0,306 (0,75-2,09)	0,381	1,63±0,186 (1,25-2,01)	1,35±0,183 (0,97-1,72)	0,283	1,96±0,133 (1,68-2,23)	1,38±0,189 (0,98-1,77)	0,016*	1,08±0,193 (0,66-1,51)	1,08±0,229 (0,58-1,59)	1,0
Гипертрофия миндалин, баллов, $Me [Q_1 - Q_3]$	2,0 [0,5-2,0]	1,0 [0,0-2,0]	0,346	1,5 [0,5-2,0]	1,0 [0,0-2,0]	0,154	1,0 [1,0-2,0]	1,0 [1,0-2,0]	0,212	1,0 [0,0-1,0]	1,0 [0,5-1,5]	0,566
Лимфаденопатия, баллов, $Me [Q_1 - Q_3]$	2,5 [1,0-3,0]	1,0 [1,0-2,0]	0,08	1,5 [1,0-3,0]	1,0 [1,0-1,0]	0,036*	2,0 [1,0-3,0]	1,5 [1,0-2,0]	0,201	1,0 [1,0-1,5]	1,0 [0,0-1,5]	0,608
Размеры печени, см, $M \pm SD$ (95% ДИ)	1,09±0,28 (0,457-1,725)	0,6±0,22 (0,1-1,1)	0,49	1,375±0,164 (1,039-1,711)	0,692±0,14 (0,395-0,99)	0,003*	0,957±0,169 (0,606-1,307)	0,87±0,19 (0,472-1,267)	0,735	0,91±0,21 (0,438-1,38)	1,08±0,29 (0,45-1,72)	0,735
Клинический эффект, n (%):												
полный	-	9 (75%)**	-	-	25 (86%)**	-	-	15 (63%)**	-	-	2 (8%)	-
неполный	-	2 (17%)	-	-	2 (7%)	-	-	6 (25%)	-	-	4 (15%)	-
отсутствует	-	1 (8%)**	-	-	2 (7%)**	-	-	3 (13%)**	-	-	20 (77%)	-

Примечание. * – Статистически значимая разница до и после лечения ($p < 0,05$), ** – статистически значимая разница между основными группами и группой сравнения ($p < 0,05$).

НОРМОМЕД® РАЗРЫВАЕТ КРУГ БОЛЕЗНИ

Нормомед® обладает
ТРОЙНЫМ ДЕЙСТВИЕМ¹:

- активно борется с вирусной инфекцией
- нормализует иммунитет
- повышает устойчивость к инфекционным заболеваниям

Нормомед® способствует:

- сокращению частоты возникновения вирусных инфекций
- уменьшению длительности и тяжести заболевания

СИРОП
для приёма
внутри

Инозин
пранобекс
50 мг/мл



ПРОТИВОВИРУСНОЕ СРЕДСТВО

Нормомед®

ПРОТИВОВИРУСНОЕ СРЕДСТВО

Нормомед®

Инозин пранобекс

20 таблеток по 500 мг



АО "Валента Фарм" Адрес производителя: 141108, г. Щелково, МО, ул. Фабричная, д. 2 Московский офис: 121471, г. Москва, ул. Рябиновая, д. 26, стр. 10, БЦ "West Plaza"

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата: сироп Нормомед ЛП-004000-14.05.2019, таблетки Нормомед ЛП-004700-13.02.2018

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

инозин пранобекс + рекомбинантный ИФН, показатель до и после терапии имел статистически значимые различия ($p=0,003$ по t -критерию Стьюдента).

Таким образом, клинический эффект, оцененный с помощью усвоенных критериев (см. табл. 2), был достигнут у большинства пациентов, которые получали противовирусную терапию. Наибольшая доля пациентов с полным клиническим эффектом, т. е. отсутствием респираторных инфекций в течение 3 мес. от начала наблюдения, была в группе терапии инозином пранобексом в сочетании с рекомбинантным ИФН — 86%, в группе монотерапии инозином пранобексом полный клинический эффект достигнут у 75% пациентов, в группе терапии инозином пранобексом в сочетании с меглумина акридоацетатом — у 63%, а в группе сравнения, не получавшей этиотропную терапию, — только в 8% случаев. Различия между пациентами, получавшими терапию, и пациентами группы сравнения статистически достоверны.

Оценка вирусологической эффективности

Структура ГВИ до и после лечения представлена на рисунке 1. Суммарно до начала терапии реактивация, вызванная ВГЧ-6А/В, была зафиксирована у 85,8% детей, вызванная ВЭБ — у 35,6%, вызванная ЦМВ — у 7,5%, вызванная ВПГ-1 — у 16%. До терапии моноинфекции были диагностированы более чем в половине случаев, сочетанные ГВИ — у 41% пациентов, из них наиболее часто выявлялся микст ВГЧ-6А/В + ВЭБ — в 23% случаев. После проведенного лечения у 63% пациентов имела место латентная инфекция ВГЧ-6А/В, доля микст-инфекций составила 8%.

Вирусологическая эффективность оценивалась по доле пациентов с активными формами ГВИ в группах до и после лечения. Доля пациентов с активной инфекцией ВГЧ-6А/В после противовирусной терапии (65 пациентов) составила 35,4% (23 пациента), а в группе сравнения (26 пациентов) этот показатель был равен 69,2% (18 пациентов). При сравнении частоты реактивации ВГЧ-6 в зависимости от наличия этиотропного лечения препаратом инозин пранобекс (в виде монотерапии и в сочетании с другими противовирусными средствами) были выявлены статистически значимые различия ($p<0,01$). Таким образом, применение этиотропной терапии уменьшает шансы реактивации ГВИ в 4,11 раза (95% ДИ 0,092–0,646). Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя связь ($V=0,307$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопросы противовирусной терапии детей с респираторными инфекциями до настоящего момента остаются дискуссионными [20]. Узкий спектр противовирусного действия химиопрепаратов и отсутствие доказательной базы в зарубежных странах ограничивают применение этих лекарственных средств в детской практике [21]. Противовирусные свойства инозина пранобекса изучаются с середины XX в. в странах Европы и США [1, 3, 4, 6]. На сегодняшний день благодаря исследованиям *in vitro* объяснены его механизмы действия и продемонстрирована клиническая эффективность в ходе рандомизированных клинических исследований, в т. ч. плацебо-контролируемых [9].

Доказанный факт прямого противовирусного действия как на сезонные респираторные вирусы, так и на герпесвирусы позволяет использовать инозин пранобекс у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями, связан-

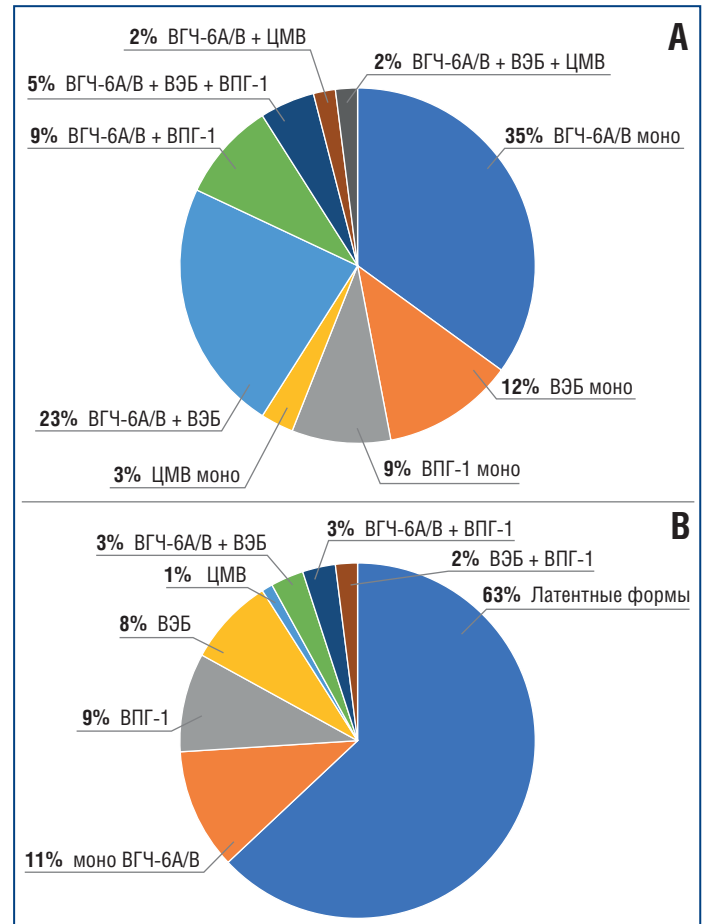


Рис. 1. Структура активных герпесвирусных инфекций до (А) и после (Б) терапии

ными с реактивацией герпесвирусов. Для лечения ГВИ в Российской Федерации, кроме инозина пранобекса, зарегистрированы и другие препараты, имеющие опосредованную противовирусную активность: рекомбинантный ИФН- $\alpha 2b$, меглумина акридоацетат и тилорон. Ранее были описаны схемы последовательного применения препаратов с противовирусной активностью в терапии ГВИ у детей [19].

Все проанализированные в нашем исследовании схемы лечения показали большую клиническую и вирусологическую эффективность по сравнению с неприменением этиотропной терапии в группе сравнения. Показано, что на фоне терапии с использованием препарата инозин пранобекс более чем у 75% детей, включенных в исследование, отмечалось стойкое клиническое улучшение и снижение активности герпесвирусных инфекций, что было достоверно чаще, чем в группе сравнения. Применение препарата инозин пранобекс у детей с рекуррентными респираторными инфекциями в возрасте 3 года и старше снижало риск реактивации ВГЧ-6 в 4,11 раза. Полученные данные позволяют рекомендовать использование инозина пранобекса (Нормомед®) в терапии респираторных инфекций у детей как в острый период респираторного заболевания, так и при реактивации ГВИ.

Благодарность

Редакция благодарит АО «Валента Фарм» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

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

Фармакорезистентная эпилепсия. Клиническая лекция

Д.м.н. А.С. Котов, к.псих.н. К.В. Фирсов, Е.А. Санду

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

РЕЗЮМЕ

В работе проведен анализ определения понятия «фармакорезистентная эпилепсия» (ФРЭ). Отмечена социальная значимость данного заболевания. Дано детальное описание различных видов предикторов фармакорезистентности (генетических особенностей, морфологических субстратов, клинических феноменов, некоторых типичных биомаркеров). Описаны перспективы дальнейшего изучения данных предикторов для скорейшего выявления лиц с ФРЭ. Описаны основные диагностические методики у пациентов с резистентными к лечению формами эпилепсии, включая неинвазивные и малоинвазивные методы пре-хирургической диагностики. Приведены основные методы хирургического лечения (резективные и функциональные), описаны методы и виды инвазивной и неинвазивной стимуляции мозга. Представлены основные типы лечебных диет у пациентов с ФРЭ, такие как классическая кетогенная диета, кетогенная диета со среднецепочечными триглицеридами, модифицированная диета Аткина, диета с низким гликемическим индексом. Описаны основные принципы медикаментозного лечения при ФРЭ. Особо отмечено, что при установлении фармакорезистентности необходимо учитывать не только невозможность достижения стойкой ремиссии приступов, но и наличие выраженных побочных эффектов, которые даже при достижении ремиссии могут вынудить больного отказаться от приема противосудорожного препарата.

Ключевые слова: эпилепсия, фармакорезистентность, предикторы, диагностика, лечение, электростимуляция.

Для цитирования: Котов А.С., Фирсов К.В., Санду Е.А. Фармакорезистентная эпилепсия. Клиническая лекция. РМЖ. 2021;6:33–39.

ABSTRACT

Pharmacoresistant epilepsy. Clinical lecture

A.S. Kotov, K.V. Firsov, E.A. Sandu

M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow

The article analyzes the definition of the concept pharmacoresistant epilepsy (PRE). The social significance of this disease is noted. The article also gives a detailed description of various types of PRE (genetic traits, morphological substrates, clinical phenomena, some typical biomarkers). Further study prospects of these predictors for the early detection of persons with PRE, as well as the main diagnostic methods in patients with pharmacoresistant epilepsy, including non-invasive and minimally invasive procedures of pre-surgical diagnosis are described. The main surgical treatment methods (resective and functional) are given, the method and types of invasive and non-invasive brain stimulation are considered. There are the main types of therapeutic diets in patients with PRE, such as the classic ketogenic diet, medium-chain triglyceride ketogenic diet, the modified Atkins diet, low glycemic diet. Adding that, the article gives the basic principles of pharmacological therapy for PRE. It is particularly noted that in pharmacoresistance, it is necessary to take into account not only the impossibility of achieving a sustained remission of seizures but also the presence of significant adverse events that, even in achieved remission, can force the patient to refuse to take an antiepileptic drug.

Keywords: epilepsy, pharmacoresistance, predictors, diagnosis, treatment, electrical stimulation.

For citation: Kotov A.S., Firsov K.V., Sandu E.A. Pharmacoresistant epilepsy. Clinical lecture. RMJ. 2021;6:33–39 (in Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

Формы эпилепсии, устойчивые к медикаментозному лечению, являются важной медицинской и социальной проблемой. Не поддающиеся коррекции постоянные эпилептические приступы вызывают у пациентов социальные и финансовые проблемы, снижают качество жизни. Установление фармакорезистентности необходимо для назначения современных немедикаментозных методов лечения (оперативное пособие, глубокая стимуляция мозга, стимуляция блуждающего нерва, кетогенная диета). При установлении факта фармакорезистентности эпилепсии необходимо точное выявление возможных причин, так как нередко данная фармакорезистентность является результатом неправильной диагностики, неадекватного противо-

эпилептического лечения или невыполнения больным рекомендаций врача (псевдорезистентность). К сожалению, в реальной клинической практике выявление пациентов с неблагоприятным прогнозом происходит только после длительного безуспешного лечения различными антиэпилептическими препаратами (АЭП).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

В научной литературе термин «фармакорезистентная эпилепсия» (ФРЭ) употребляется наряду с терминами «резистентная», «лекарственно-резистентная», «рефрактерная», «медикаментозно рефрактерная», «трудноизлечимая».

В 2010 г. был опубликован доклад целевой группы ILAE, разработавшей консенсусное определение ФРЭ [1]. Сайт ILAE полно представлен только на английском языке, на русском языке данное определение не приведено. В оригинале оно следующее: «Drug resistant epilepsy is defined as failure of adequate trials of two tolerated, appropriately chosen and used antiepileptic drug schedules (whether as monotherapies or in combination) to achieve sustained seizure freedom».

По нашему мнению, можно предложить следующий перевод: «Фармакорезистентная эпилепсия определяется как невозможность достижения стойкой ремиссии приступов при применении двух хорошо переносимых, правильно выбранных и в адекватных дозах назначенных антиприступных медикаментов (в монотерапии или в комбинации)».

Авторы определения предусматривали его изменение по результатам последующих исследований, однако за 10 лет, прошедших после его принятия, оно не подверглось модификации. Согласно данному определению фармакорезистентность устанавливается только после безуспешного применения АПМ, таким образом, заложена обязательность медикаментозного начала лечения, ожидание его результатов. Подразумевается отсутствие ятрогенных факторов (адекватность назначенной терапии). Однако в данном определении не учитывается личность пациента. Больной может быть некомплаентным, подвергать себя воздействию провокаторов приступов, агgravировать или симулировать приступы, этим самым создавая впечатление о наличии ФРЭ. Также не учитывается наличие выраженных побочных эффектов, которые даже при достижении ремиссии могут вынудить больного отказаться от приема АПМ.

В реальной практике для врача и пациента основными признаками ФРЭ являются отсутствие стойкой ремиссии приступов и наличие выраженных побочных эффектов.

Предикторы ФРЭ

Выявление предикторов ФРЭ и изменение на основании этого стратегии лечения у конкретного пациента позволяет избежать потери времени, применения неэффективных АПМ, усугубления тяжести патологии, появления побочных эффектов от лекарственной терапии.

Отсутствие стойкой ремиссии приступов может быть в следующих случаях:

- ♦ при неправильном диагнозе;
- ♦ при неправильном лечении;
- ♦ при правильном диагнозе, адекватном лечении, наличии негативно влияющих факторов образа жизни;
- ♦ при правильном диагнозе, адекватном лечении, отсутствии негативно влияющих факторов образа жизни.

Основными «имитаторами» эпилепсии, при которых ставится неправильный диагноз, являются следующие заболевания и патологические состояния:

- ♦ психогенные неэпилептические приступы;
- ♦ обмороки;
- ♦ транзиторные ишемические атаки;
- ♦ эпизоды гипогликемии;
- ♦ мигрень со спутанностью сознания;
- ♦ нарушения сна (двигательные расстройства во сне, нарколепсия и др.);
- ♦ двигательные расстройства (тики, тремор, дистония).

При неправильном лечении выделяются ятрогенные (связанные с активностью врача) и носорогенные (связанные с поведением пациента) факторы. К ятрогенным

Л.Р. Зенков (2001) относил неправильный выбор препарата, неправильную дозу препарата, иррациональную политерапию, нарушения регулярности лечения, отмену препарата с диагностическими целями; к носорогенным — нарушения дозировки лекарств, нарушение выбора лекарств, нарушение гигиенического режима, прекращение приема лекарств. Согласно исследованиям данного автора основными причинами неуспешности лечения явились иррациональная политерапия, неправильная доза препарата, неправильный выбор препарата [2].

К наиболее распространенным, негативно влияющим факторам образа жизни (провокаторам приступов) относятся стресс, депривация сна, физическая активность, прием алкоголя, некомплаентность, замена оригинальных АПМ на аналоги, прием препаратов, снижающих порог возбудимости нервных клеток, проведение оперативных вмешательств с применением наркоза, метаболические расстройства, гипервентиляция, высокая температура тела, гормональные нарушения, менструация, беременность и роды [3]. Определить данные провокаторы можно уже при первоначальном сборе анамнеза [4].

Постановка диагноза ФРЭ является высокоответственным решением, следовательно, практикующему врачу необходимо знать операциональные предикторы ФРЭ, алгоритм работы с ними.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ

В настоящее время ведутся исследования генетических предикторов по следующим трем направлениям: развитие побочных эффектов от применения АПМ, отсутствие результатов терапии, эффективность лечения.

Идентификация генетических факторов развития эпилепсии позволяет лучше оценить вероятный прогноз заболевания. Современное обследование, например секвенирование экзона или генома у детей с дебютом эпилептических приступов или у пациентов с фульминантным началом некурабельной эпилепсии, может ускорить и упростить диагностическое исследование.

Несмотря на то что секвенирование всего экзона вошло в клиническую практику, панели генов эпилепсии могут играть определенную роль из-за более низкой стоимости и более быстрого времени проведения исследования, особенно у пациентов с эпилепсией, ассоциированной с повышением температуры.

Согласно данным R. Stevelink et al. [5] хирургическое вмешательство почти никогда не было эффективным у пациентов с ФРЭ из-за мутаций в генах, участвующих в функционировании клеточных каналов и синаптической передаче, в то время как оно было более успешным в отношении контроля приступов у пациентов с ФРЭ, имеющих мутации в генах, ответственных за мишень рапамицина млекопитающих (mammalian target of rapamycin — mTOR). Изучение генетических вариаций у пациентов с ФРЭ может помочь в выборе кандидатов на хирургическое лечение.

Пациенты, склонные к развитию ФРЭ, могут быть идентифицированы уже в неонатальном и раннем младенческом периоде. Фармакорезистентные неонатальные приступы и метаболически-генетические нарушения являются прогностическими факторами возникновения ФРЭ.

БИОМАРКЕРЫ

Определение биомаркеров нейровоспаления и нейродегенерации является перспективным направлением

в диагностике ФРЭ. Сывороточные уровни α -синуклеина и интерлейкина 1 β являются потенциальными прогностическими биомаркерами тяжести заболевания у детей с эпилепсией [6]. У пациентов с ФРЭ в циркулирующей крови повышен уровень miR-134 и miR-146a [7].

СТРУКТУРНЫЕ (МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ) ПРЕДИКТОРЫ

Основными структурными (морфологическими) предикторами ФРЭ являются онкологические заболевания; пороки развития коры головного мозга; сосудистые мальформации; медиальный височный склероз.

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Не менее 30% больных с первичными опухолями головного мозга имеют эпилептические приступы [8]. Нередко судороги являются начальным симптомом опухоли. Наличие приступов может означать прогрессирование опухоли или ее рецидив. Высокий риск развития эпилепсии имеется при медленно растущих опухолях (низкодифференцированных глиомах), геморрагических опухолях и множественных метастазах. Опухоли, расположенные в височной, лобной, теменной областях, чаще вызывают эпилептические приступы, чем расположенные в затылочной. Приступы обычно бывают фокальными с последующей генерализацией и часто фармакорезистентными. Гистопатологические характеристики опухоли и ее локализация являются факторами, влияющими на тяжесть приступов.

Патофизиологическими механизмами развития эпилепсии при опухолях головного мозга могут быть нейрональная и глиальная дисфункции, нарушения сосудистого гомеостаза, изменения ионного обмена и pH.

Фармакорезистентная эпилепсия при опухолях головного мозга может быть обусловлена несколькими факторами: развитием опухоли, модификациями опухолевых и перитуморальных тканей, онкологическим лечением. Генетические факторы также играют важную роль, и белки множественной лекарственной устойчивости (multidrug-resistance proteins), связанные с опухолями головного мозга, могут быть основной причиной рефрактерности эпилепсии.

Фармакорезистентная эпилепсия может наблюдаться также у онкологических больных, не имеющих первичной опухоли головного мозга или метастазов в головной мозг. Причиной ФРЭ при данной патологии могут быть электролитные нарушения, гипогликемия, гипоксия, печеночная недостаточность, паранеопластический энцефалит, лептоменингеальный карциноматоз, побочные эффекты от лекарственных препаратов и лучевой терапии, инфекции ЦНС, наличие ранее существовавшей эпилепсии.

Для борьбы с приступами требуется полная резекция опухолевого очага поражения с удалением дополнительной эпилептогенной зоны, что, к сожалению, не всегда возможно.

Эпилептогенная зона зачастую простирается за границы опухоли, следовательно, существует опасность сохранения приступов после неполной резекции. По этой причине возрастает значимость методов функциональной диагностики, позволяющих определить границы эпилептогенной зоны.

Более двух третей пациентов с опухолями головного мозга и ФРЭ получают пользу от проведенной хирургической резекции, которая им показана исходя из онкологических и эпилептологических соображений. Однако у 15% пациентов после операции имеются приступы, что вызы-

вает необходимость проведения инвазивных записей ЭЭГ и повторных операций [9].

ПОРОКИ РАЗВИТИЯ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Около 40% ФРЭ вызваны пороками развития коры головного мозга (ПРКГМ) [10]. ПРКГМ — это макроскопические или микроскопические аномалии коры головного мозга, возникающие вследствие прерывания нормальных этапов формирования кортикальной пластинки. В большинстве случаев они генетически детерминированы, но причиной их возникновения могут быть и другие внутриутробные факторы (инфекция, гипоксия, интоксикация).

Основными мальформациями при ФРЭ являются туберозный склероз, очаговая кортикальная дисплазия, гемимегалэнцефалия, лиссэнцефалия, подкорковая ламинарная гетеротопия, перивентрикулярная узловатая гетеротопия, полимикрогирия, шизэнцефалия.

Были идентифицированы отдельные гены, ответственные за различные ПРКГМ (лиссэнцефалию, подкорковую ламинарную гетеротопию, туберозный склероз), что позволило получить представление о том, как мутации генов приводят к аномальной кортикальной цитоархитектуре. Основными клиническими признаками того, что причиной приступов являются мальформации головного мозга, являются задержка развития, постоянный очаговый неврологический дефицит, семейный анамнез задержки развития или эпилепсии, часто встречающиеся приступы с самого начала заболевания, эпизоды эпилептического статуса.

Лечение ФРЭ, связанной с ПРКГМ, может потребовать кортикальной резекции, выполняемой для удаления аномальной области коры головного мозга.

СОСУДИСТЫЕ МАЛЬФОРМАЦИИ

Среди спектра внутричерепных сосудистых мальформаций особое значение для эпилепсии имеют артериовенозные мальформации (АВМ) и кавернозные мальформации (КМ). Судороги у пациентов с данной патологией могут возникать *de novo* или вторично по отношению к внутримозговому кровоизлиянию. Пациенты с первым в истории приступом, имеющие АВМ или КМ, теперь могут считаться больными эпилепсией в соответствии с критериями ILAE [11].

Особенности, связанные с возникновением эпилептических приступов при КМ, заключаются в множественности поражений и кортикальной локализации КМ; в то время как АВМ наиболее часто сочетается с молодым возрастом, височной локализацией, вовлечением коры и диаметром очага больше 3 см.

У 45–78% пациентов с АВМ-связанной эпилепсией и у 47–60% пациентов с КМ-связанной эпилепсией можно достичь ремиссии только с помощью АПМ [12].

МЕДИАЛЬНЫЙ ВИСОЧНЫЙ СКЛЕРОЗ

При медиальном височном (темпоральном) склерозе (МВС) очаг эпилептогенеза располагается в медиобазальных отделах височной доли — амигдале, гиппокампе (наиболее часто), поясной и зубчатой извилинах.

Основной причиной структурного перерождения височной доли является перинатальное поражение. Гибель нейронов в перинатальном периоде обусловлена сочетанием гипоксии, ишемии и действием некоторых нейротрансмиттеров, в частности глутамата. Факторами высокого риска поражения гиппокампальной области считают

атипичные фебрильные судороги, кортикальные дисплазии, опухоли, мальформации, травмы.

Клинические предикторы

Для опытного эпилептолога некоторые клинические проявления болезни могут быть предикторами ФРЭ — например, ранние приступы, возникающие в течение первых 7 дней после внутримозгового кровоизлияния [13], инфантильные спазмы при туберозном склерозе [14] ассоциированы с повышенной вероятностью фармакорезистентности.

Основными клиническими предикторами наличия ФРЭ являются эпилепсия неизвестной этиологии; структурные повреждения головного мозга; отклонения в неврологическом статусе; процессуальный характер поражения головного мозга; эпилепсия, диагностированная до 12 лет; продолжительный период болезни; задержка развития; эпилептический статус в анамнезе; структурный эпилептический статус; определенные изменения на ЭЭГ (диффузная генерализованная эпилептиформная активность; аномальная ЭЭГ как с медленноволновыми, так и с эпилептиформными разрядами; преобладание полиспайков; фокальное замедление на ЭЭГ); высокая частота приступов до начала и в процессе терапии; множественные типы приступов; генерализованные приступы; фокальные приступы с нарушением осознания; эпилепсия, не определенная как фокальная или генерализованная; аура у взрослых пациентов с генерализованными приступами; неэффективность начального адекватного применения АПМ; неудачи предшествующей терапии; выраженные побочные эффекты от АПМ; большое количество принимаемых АПМ [15–18].

Прехирургическая диагностика при ФРЭ

При наличии приступов пациент вначале обращается за помощью к неврологу, а не к хирургу. Однако не всегда применение АПМ бывает успешным, или выявляются жизнеугрожающие морфологические субстраты в головном мозге пациента, которые являются показанием к хирургическому лечению. В таких случаях эпилептологу приходится принимать решение о направлении пациента в специализированный центр, в котором проводится предоперационная оценка с целью определения возможности проведения хирургического пособия по поводу эпилепсии.

Диагностический поиск направлен на определение локализации и размера эпилептогенного очага в головном мозге больных с ФРЭ. Важным является определение вероятности повреждения функционально значимых зон во время операции. Результаты прехирургической диагностики позволяют выработать рациональную тактику лечения также при данных методах.

Протоколы предоперационного обследования индивидуальны в каждой стране. Неинвазивными и малоинвазивными методами прехирургической диагностики при ФРЭ являются рутинная ЭЭГ; ночной ЭЭГ-видеомониторинг; магнитоэнцефалография (МЭГ); рутинная магнитно-резонансная томография (МРТ); функциональная МРТ (ФМРТ); диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография (ДТМРТ); двухфотонная эмиссионная компьютерная томография (ДЭКТ); однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ); диагностическая транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС); внутрикаротидный амобарбиталовый тест (WADA-тест); сфеноидальные электроды; нейропсихологическая оценка.

Инвазивными являются различные методики интракраниальной ЭЭГ; картирование функционально значимых зон коры путем прямой электростимуляции; интраоперационная электрокортикография.

Визуализация источника эпилептиформной активности в головном мозге особенно важна для пациентов с ФРЭ, поскольку она дает клинически полезную информацию для планирования операции. С ее помощью можно определить медиальный височный склероз, сосудистые аномалии, низкодифференцированные глиальные новообразования и пороки развития коры головного мозга. Помимо локализации эпилептогенного очага, подлежащего резекции, она позволяет установить участок коры головного мозга, не подлежащий удалению. Нейровизуализация у пациентов с ФРЭ требует системного подхода и не может исчерпываться одним, пусть и высокоинформативным, методом.

Использование методов нейровизуализации ограничено их высокой стоимостью, сложностью производства радиофармпрепаратов и недостаточно накопленным опытом в трактовке результатов. Также не следует забывать о принципе «post hoc non est propter hoc» — не все структурные изменения, выявленные при нейровизуализации, являются причиной эпилепсии.

Медикаментозное лечение при ФРЭ

Примерно у 30% пациентов применение АПМ не позволяет добиться полного контроля приступов [19].

Согласно авторитетному мнению P. Kwan, M.J. Brodie (2006) могут быть следующие сценарии ФРЭ:

- ♦ Резистентность *de novo*. С самого начала заболевания контроль над приступами никогда не достигается.
- ♦ Прогрессирующая резистентность. Первоначальное достижение контроля над приступами сменяется возобновившимися неконтролируемыми приступами.
- ♦ Волнообразная резистентность. Сочетание периодов с контролем и отсутствием контроля над приступами.
- ♦ Первоначально имеется ФРЭ, затем достигается контроль над приступами [19].

Фармакорезистентная эпилепсия часто резистентна к АПМ, поскольку в ее основе лежат выявленные (при структурных) или необнаруженные (при неизвестной этиологии) очаговые поражения мозга. При резидуальном поражении патологический процесс в веществе мозга закончился в прошлом, и на момент развития эпилепсии имеют место процессы рубцевания, глиоза, аксонального спрутинга и ремоделирования межнейронных контактов, что служит основой формирования и поддержания активности эпилептогенного очага. Процессуальное же поражение головного мозга подразумевает текущий процесс повреждения мозговых структур, постоянно увеличивающий число потенциально эпилептогенных нейронов.

При определении тактики антиэпилептической терапии следует стремиться к назначению минимального количества препаратов, используя режим монотерапии или рациональной дуотерапии, руководствуясь принципом «максимум эффективности при минимуме побочных эффектов». Также необходимо учитывать ранее обсуждавшиеся предикторы ФРЭ.

В настоящее время новые АПМ применяются преимущественно в дополнительной терапии при ФРЭ. Наиболее часто осуществляется комбинированная терапия АПМ с разными механизмами действия.

В случае проведения правильного алгоритма диагностики и лечения, использования всех потенциальных возможностей новых АПМ, порой даже смены лекарственной формы препарата, в истории болезни потерявшего всякую надежду пациента драматичное слово «фармако-резистентность» может смениться на «псевдофармако-резистентность».

Согласно рекомендациям 2018 г. Американской академии неврологии (American Academy of Neurology) и Американского общества эпилепсии (American Epilepsy Society) для снижения частоты приступов у пациентов с ФРЭ эффективны следующие препараты [20]:

Уровень А. Прегабалин немедленного высвобождения и перампанел при ФРЭ у взрослых; вигабатрин при ФРЭ у взрослых (препарат не первой линии лечения); руфинамид при синдроме Леннокса — Гасто (дополнительная терапия).

Уровень В. Лакосамид, эсикарбазепин и топирамат пролонгированного высвобождения при ФРЭ у взрослых; ламотриджин немедленного и пролонгированного высвобождения при генерализованной эпилепсии у взрослых. Левитирацетам (дополнительная терапия) при детской ФРЭ; эпилепсии с генерализованными тонико-клоническими приступами и ювенильной миоклонической эпилепсией; клобазам для синдрома Леннокса — Гасто (дополнительная терапия); зонисамид при детской ФРЭ (6–17 лет); окскарбазепин при детской ФРЭ (1 мес. — 4 года).

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ФРЭ

Фармакорезистентность эпилепсий вынуждает в некоторых случаях прибегать к хирургическому лечению, которое возможно при соблюдении следующих условий:

- ♦ эпилепсия носит фокальный характер;
- ♦ достоверно определена область мозга, провоцирующая приступы;
- ♦ удаляемая часть не контролирует значимые функции (речь, движение и т. д.);
- ♦ удаление данной зоны не должно приводить к снижению качества жизни из-за неврологического или нейропсихологического дефицита.

Контроль над приступами удается достичь примерно у 70% оперированных пациентов [21].

За последние несколько лет были достигнуты значительные успехи в области малоинвазивных хирургических методов лечения ФРЭ. Данные процедуры имеют значительные преимущества перед открытой хирургией, заключающиеся в том, что они вызывают меньший дискомфорт и инвалидизацию, позволяя при этом лучше сохранять функциональную ткань. Примером такой процедуры является МРТ-направленная стереотаксическая лазерная интерстициальная термотерапия. Для лечения ФРЭ также используется стереотаксическая радиохirurgия (кибернож).

Выделяют две основные группы операций: резективные и функциональные. При *резективных операциях* удаляют эпилептогенную зону. Как правило, она имеет выраженный морфологический субстрат (опухоль головного мозга; пороки развития коры головного мозга; сосудистые мальформации; медиальный височный склероз). Эпилептогенная зона зачастую простирается за границей этого субстрата, что требует ее определения функциональными методами диагностики. Резекция может быть ру-

тинная, лазерная или радиочастотная (кибернож). Основными резективными операциями являются лоботомия, гемисферэктомия, лезионэктомия.

При *функциональных операциях* осуществляют рассечение анатомических и функциональных связей между отделами головного мозга. Основными операциями являются лейкотомия, каллозотомия и осуществление субпиальных насечек.

ИНВАЗИВНАЯ НЕЙРОСТИМУЛЯЦИЯ ПРИ ФРЭ

Многим пациентам провести резективное или функциональное хирургическое вмешательство не представляется возможным, поскольку эпилептогенный субстрат находится в функционально значимых отделах коры. В таких ситуациях используют паллиативные хирургические методы лечения: стимуляцию глубинных структур головного мозга, блуждающего нерва, кортикальную ответную стимуляцию.

Инвазивная нейростимуляция является эффективным методом лечения вследствие своей относительной безопасности, обратимости воздействия и более низкого риска осложнений. Однако интракраниальная нейростимуляция имеет больший профиль побочных эффектов по сравнению с экстракраниальной стимуляцией. Инвазивная нейростимуляция не проводится у пациентов с повышенным анестезиологическим риском, а также у пациентов с дополнительными сопутствующими психическими или неврологическими заболеваниями.

При *стимуляции глубинных структур* головного мозга (Deep brain stimulation — DBS) генератор посылает импульсы к электродам, расположенным в глубинных структурах головного мозга (ядра таламуса, восходящая часть ретикулярной формации, гиппокамп).

Инвазивная стимуляция переднего ядра таламуса и гиппокампа по эффективности превосходит неинвазивные методы нейромодуляции, такие как чрескожная стимуляция вагуса (Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation — t-VNS) и транскраниальная магнитная стимуляция (Transcranial Magnetic Stimulation — TMS) [22].

При *стимуляции блуждающего нерва* (Vagus nerve stimulation — VNS) под кожу пациента в области ключицы имплантируют миниатюрное электронное устройство, генерирующее электрические импульсы, которые через электроды передаются на левый блуждающий нерв в области шеи между общей сонной артерией и внутренней яремной веной. Стимулятор программируется на генерирование импульсов определенной частоты, амплитуды, с определенными интервалами. Пациенту дается специальный магнит, который при поднесении к вживленному стимулятору запускает процесс генерации импульсов. Это выполняется в случае внезапного возникновения эпилептического приступа для его остановки или снижения интенсивности.

VNS возбуждает толстые миелинизированные афферентные нервные волокна блуждающего нерва, что, в свою очередь, инициирует типичные паттерны активации ствола головного мозга в ядре солитарного тракта, которые опосредуют противосудорожный механизм.

VNS является приемлемым вариантом паллиативного лечения для пациентов с ФРЭ, не являющихся кандидатами на хирургическое вмешательство или не излечившихся после операции. Побочными эффектами данной методики являются изменение сердечного ритма, дискомфорт в области шеи, кашель, охриплость голоса, нарушения глотания, обструктивное апноэ сна.

Осложнениями при имплантации стимулятора блуждающего нерва могут быть повреждение нервов и сосудов шеи, инфицирование раны, кровотечения, аллергическая реакция на анестезию. После лечения у некоторых пациентов могут возникать психические расстройства (дисфория, агрессия). Наиболее часто они возникают у пациентов с множественными ежедневными приступами.

Удаление имплантата требуется при инфицировании, экстрезии кожи, послеоперационной гематоме, отторжении имплантата.

Кортикальная ответная стимуляция (Cortical Responsive Stimulation — CRS) направлена на подавление эпилептиформной активности путем осуществления стимуляции краниально имплантированным нейростимулятором. CRS в последнее время стала безопасным и эффективным методом лечения пациентов с ФРЭ, которые не являются кандидатами на хирургическую резекцию [23].

Responsive Neurostimulator System (RNS System), внедренная в клиническую практику в 2013 г., включает в себя краниально имплантированный нейростимулятор, соединенный проводами с электродами, расположенными в эпилептогенной зоне. При обнаружении аномальной электрографической активности нейростимулятор через имплантированные провода подает на электроды короткие импульсы электрической стимуляции в эпилептогенный очаг. С нейростимулятора осуществляется беспроводной сбор информации с последующей передачей ее в систему управления данными пациента (PDMS). Помимо пациента в эту систему имеет доступ лечащий врач. Это позволяет осуществлять постоянный амбулаторный электрографический мониторинг в течение многих лет, что дает беспрецедентное представление о динамике эпилепсии у конкретного пациента. Система RNS может контролировать и реагировать на деятельность мозга в реальном времени, предотвращая эпилептическую активность.

Преимуществом данной методики является специфичность. В отличие от системного применения фармакотерапии с рисками побочных эффектов, электростимуляция направлена на определенные участки мозга, участвующие в приступе. Кроме того, ответная стимуляция обеспечивает временную специфичность. Лечение проводится по мере необходимости, что потенциально снижает вероятность функционального нарушения или привыкания из-за непрерывного лечения.

В отличие от VNS и таламической DBS, при применении которых электроды располагаются в стандартных местах, при CRS расположение электродов определяют с учетом знания зоны начала приступа.

Неинвазивная нейростимуляция при ФРЭ

Основными методами неинвазивной нейростимуляции при ФРЭ являются транскраниальная магнитная стимуляция, транскраниальная электрическая стимуляция, чрескожная стимуляция вагуса.

Во время *транскраниальной магнитной стимуляции* (ТМС) при помощи коротких магнитных импульсов неинвазивно стимулируются или ингибируются нейроны коры головного мозга. Повторяющиеся импульсы на низкой частоте производят ингибирующий эффект, который уменьшает патологическую кортикальную возбудимость при эпилепсии [24]. ТМС может быть дополнением к традиционным методам лечения ФРЭ.

Наиболее распространенными побочными явлениями ТМС являются головная боль и приступы во время терапевтического сеанса.

Транскраниальная электрическая стимуляция (ТЭС) может быть выполнена с использованием постоянного или переменного тока. При ТЭС постоянным током модулируются мембранные потенциалы нейронов и, следовательно, изменяется возбудимость коры головного мозга. Катодная стимуляция приводит к кортикальному торможению, что особенно важно при лечении ФРЭ [25].

Чрескожная стимуляция блуждающего нерва — неинвазивный метод стимуляции левой ушной ветви блуждающего нерва, является альтернативой инвазивной стимуляции вагуса и может применяться при лечении ФРЭ. Преимуществами данного метода являются безопасность, экономичность и возможность широкого применения. Побочные явления обычно умеренные и включают головную боль, боль в ухе, эритему в месте нанесения, головокружение, усталость и тошноту.

Диетотерапия при ФРЭ

Кетогенная диета (КД) уже давно используется в качестве терапевтического подхода при ФРЭ. Существуют различные типы КД с некоторыми различиями в их составе, которые включают классическую КД, среднецепочечную триглицеридную КД, модифицированную диету Аткина и диету с низким гликемическим индексом [26]. Альтернативные и более гибкие варианты КД разработаны для того, чтобы сделать лечение легким и приемлемым, предоставить его (при одновременном снижении побочных эффектов) более широкой группе пациентов с ФРЭ.

Кетогенная диета — это диета с высоким содержанием жиров, низким содержанием углеводов и белка. При метаболизме окисляется большое количество жиров и образуется избыток кетоновых тел, что приводит к повышенной кислотности крови — кетоацидозу. Считается, что кетоны обеспечивают нейроны и астроциты более эффективным источником энергии, чем глюкоза, что приводит к благоприятным метаболическим изменениям, таким как повышение уровня аденозина, что может повлиять на контроль приступов. КД также может оказывать антиоксидантное действие.

При соблюдении данной диеты нужно учитывать следующие правила:

1. Снижается количество потребляемых углеводов и белков, но увеличивается количество жиров. Соотношение жиров к белкам и углеводам должно составлять 4:1.
2. Увеличивается потребление БАДов и витаминных комплексов, особенно богатых витаминами группы В.
3. Прием пищи осуществляется небольшими порциями, чтобы не перегружать желудок трудноперевариваемой жирной пищей.
4. Запрещается употреблять жареную, острую и маринованную пищу.
5. Рекомендуются уменьшить физическую активность. Врач даже может порекомендовать пациенту соблюдение постельного режима.
6. Осуществляется мониторинг состояния больного: взвешивание, контроль концентрации глюкозы в крови и кетонов в моче, определение состояния мо-

чевого пузыря, почек, печени, поджелудочной железы, желудка, кишечника.

Диета является лишь дополняющим лечением методом, а не самостоятельной технологией избавления от приступов эпилепсии. При применении данного метода лечения требуется работа междисциплинарной бригады специалистов.

При принятии решения о применении конкретного типа диеты следует учитывать, помимо ее эффективности, также затраты, предпочтения и безопасность лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность исследования ФРЭ несомненна. Однако концептуальный аппарат и методические аспекты ее изучения разработаны в недостаточной степени.

В практической деятельности при установлении фармакорезистентности необходимо учитывать не только невозможность достижения стойкой ремиссии приступов, но и наличие выраженных побочных эффектов, которые даже при достижении ремиссии могут вынудить больного отказаться от приема АПМ. Также необходимо учитывать особенности личности пациента, который может быть некомплаентным, подвергать себя воздействию провокаторов приступов, агgravировать или симулировать приступы, этим самым создавая впечатление о наличии ФРЭ.

Литература

1. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg A.T. et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-1077. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x.
2. Зенков Л.Р. Лечение фармакорезистентных эпилепсий. *PMJ*. 2001;7:301. [Zenkov L.R. The treatment of pharmacoresistant epilepsy. *RMJ*. 2001;7:301 (in Russ.).]
3. Котов А.С., Толстова Н.В. Провокаторы приступов у взрослых больных с симптоматическими и криптогенными фокальными эпилепсиями. *Клиническая неврология*. 2010;1:17-21 [Kotov A.S., Tolstova N.V. Provocateurs of seizures in adult patients with symptomatic and cryptogenic focal epilepsy. *Clinical neurology*. 2010;1:17-21 (in Russ.).]
4. Котов А.С., Фирсов К.В. Сбор анамнеза и осмотр у пациентов с эпилепсией. Клиническая лекция. *PMJ*. Медицинское обозрение. 2019;7:4-7. [Kotov A.S., Firsov K.V. History taking and examination in epilepsy (clinical lecture). *RMJ*. *Medical Review*. 2019;7:4-7 (in Russ.).]
5. Stevelink R., Sanders M.W., Tuinman M.P. et al. Epilepsy surgery for patients with genetic refractory epilepsy: a systematic review. *Epileptic Disord*. 2018;20(2):99-115. DOI: 10.1684/epd.2018.0959.
6. Choi J., Kim S.Y., Kim H. et al. Serum α -synuclein and IL-1 β are increased and correlated with measures of disease severity in children with epilepsy: potential prognostic biomarkers? *BMC Neurol*. 2020;20(1):85. DOI: 10.1186/s12883-020-01662-y.
7. Leontariti M., Avgeris M., Katsarou M.S. et al. Circulating miR-146a and miR-134 in predicting drug-resistant epilepsy in patients with focal impaired awareness seizures. *Epilepsia*. 2020;61(5):959-970. DOI:10.1111/epi.16502.
8. Villanueva V., Codina M., Elices E. Management of epilepsy in oncological patients. *Neurologist*. 2008;14(6 Suppl 1): S44-S54. DOI: 10.1097/01.nrl.0000340791.53413.f4.
9. Brogna C., Gil Robles S., Duffau H. Brain tumors and epilepsy. *Expert Rev Neurother*. 2008;8(6):941-955. DOI: 10.1586/14737175.8.6.941.
10. Guerrini R., Sicca F., Parmeggiani L. Epilepsy and malformations of the cerebral cortex. *Epileptic Disord*. 2003;5 Suppl 2: S9-S26. PMID: 14617417.

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



13-14 октября 2021 г.
Санкт-Петербург

Научно-практическая конференция,
посвящённая 10-летию со дня образования СЗГМУ им. И. И. Мечникова

**Профилактическая
и клиническая медицина 2021**

На правах рекламы

Место проведения конференции: Московский пр., д. 97А,
отель «Холидей Инн Московские Ворота».

Онлайн трансляция на сайте: www.medum.org

Разработка инновационной программы для профилактики суставного болевого синдрома у пациентов с высокими рисками его возникновения в амбулаторной практике

К.м.н. М.А. Страхов¹⁻³, А.А. Шишкин², В.А. Бондаренко², член-корр. РАН Н.В. Загородний^{1,4}, профессор К.А. Егизарян², к.м.н. А.А. Ахпашев^{3,4}, Т.Г. Гаев³, Н.В. Шавалеева³, к.м.н. В.Ю. Левков²

¹ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

³ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва

⁴ФГАОУ ВО РУДН, Москва

РЕЗЮМЕ

В статье представлен авторский материал по разработке научно обоснованного алгоритма профилактики суставного болевого синдрома у пациентов с высокими рисками его возникновения. Данный алгоритм обеспечивает дифференцированный подход к ведению пациентов и предусматривает последовательное использование немедикаментозных (лечебно-профилактический комплекс упражнений) и медикаментозных методов лечения в зависимости от уровня боли. Комплекс упражнений подобран с учетом возраста пациента, его подготовленности к физическим нагрузкам, а также эффективности упражнений в соответствии с принципами доказательной медицины. После экспертного анализа направленности гимнастических упражнений были отобраны только те, которые способствовали проработке амплитуды движений, укреплению мышечной силы и координации. Причем комбинация гимнастических упражнений может не только выступать в качестве лечебной гимнастики, но и носить лечебно-профилактический характер. Фармакотерапия является следующим этапом работы с суставной болью и включает различные формы нестероидных противовоспалительных препаратов. Новизной работы является обсуждение темы профилактики болевого синдрома в свете научно обоснованного и подобранного на основе доказательной медицины лечебно-профилактического комплекса гимнастических упражнений и интеграция его в существующие международные рекомендации по купированию боли.

Ключевые слова: боль, суставной болевой синдром, лечебно-профилактическая программа, профилактика боли, доказательная медицина, нимесулид.

Для цитирования: Страхов М.А., Шишкин А.А., Бондаренко В.А. и др. Разработка инновационной программы для профилактики суставного болевого синдрома у пациентов с высокими рисками его возникновения в амбулаторной практике. РМЖ. 2021;6:40–47.

ABSTRACT

An innovative program for the prevention of joint pain in high-risk patients in outpatient practice

M.A. Strakhov¹⁻³, A.A. Shishkin², V.A. Bondarenko², N.V. Zagorodny^{1,4}, K.A. Egizaryan², A.A. Akhpashev^{3,4}, T.G. Gaev³, N.V. Shavaleeva³, V.Yu. Levkov²

¹N.N. Priorov National Medical Research Center for Trauma & Orthopedics, Moscow

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

³Federal Scientific & Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency, Moscow

⁴Russian University of Peoples' Friendship, Moscow

This paper addresses the authors' materials on the development of the evidence-based preventive algorithm for joint pain in high-risk patients. This algorithm provides a differentiated management approach and involves consistent use of non-pharmacological (therapeutic and preventive exercises) and pharmacological treatments depending on pain severity. A set of exercises is shaped depending on the patient's age and physical performance and efficacy of exercises according to evidence-based medicine. After expert analysis of the type of gymnastics, only exercises improving motion amplitude, muscle strength, and coordination were selected. Moreover, a combination of gymnastics exercises can serve as both physical therapy and therapeutic and preventive instrument. Pharmacotherapy, the next step to manage joint pain, includes various non-steroidal anti-inflammatory drugs. The novelty of this project is the discussion of pain prevention in the light of evidence-based therapeutic and preventive gymnastics exercises and their integration into current international guidelines on pain management.

Keywords: pain, joint pain, therapeutic and preventive program, pain prevention, evidence-based medicine, nimesulide.

For citation: Strakhov M.A., Shishkin A.A., Bondarenko V.A. et al. An innovative program for the prevention of joint pain in high-risk patients in outpatient practice. RMJ. 2021;6:40–47 (in Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

Боль как следствие полученной травмы наблюдается при большинстве повреждений скелетно-мышечных образований. Совершенно очевидно, что лучше не допустить травмы, чем лечить ее последствия. Относительно разных видов травм — дорожно-транспортных, производственных, спортивных — имеются свои механизмы профилактики травматизма. Существует целое направление профилактической медицины, построенное на ранней диагностике и мероприятиях, направленных на профилактику развития заболеваний и травм опорно-двигательного аппарата. В рамках этого направления сформировался новый, очень интересный взгляд на профилактику развития симптомов или синдромов при уже имеющихся заболеваниях, в том числе и болевого синдрома.

Модификация этих синдромов может заключаться в непосредственной фармакотерапии или в профилактике обострений костно-суставной патологии с помощью специальных комплексов лечебной гимнастики [1]. Профилактические комплексы упражнений позволяют предотвратить или отсрочить дальнейшее развитие заболевания и осложнений, уменьшить количество госпитализаций и проводимых операций, а также улучшить качество жизни пациента [2].

Одна из проблем заключается в отсутствии четких алгоритмов ведения пациента со слабовыраженным болевым синдромом или уже с регрессировавшим болевым синдромом на фоне проведенного лечения. В литературе и доступных веб-источниках по гимнастическим комплексам информация излагается по принципу: «Хочешь, чтобы не болела спина (например) — делай так!». К сожалению, у такого подхода имеются значительные недостатки: не учитываются фенотип пациента, диагноз, комплексность подхода к лечению, класс рекомендаций в соответствии с уровнем доказательности назначений, и как результат возникает неудовлетворенность пациента, отсутствует динамика состояния, не представляется возможным использовать данные упражнения как врачебную рекомендацию.

Авторы настоящей публикации, врачи травматологи-ортопеды, врачи лечебной физкультуры и спортивной медицины выступили в качестве экспертов по разработке научно обоснованного алгоритма ведения пациентов с высоким риском возникновения болевого синдрома на основе системного отбора пациентов, подбора комплекса упражнений в зависимости от подготовленности пациентов к физическим нагрузкам и их возраста, с учетом доказанной эффективности всех упражнений, и оптимизированного подбора медикаментозного лечения.

АЛГОРИТМ ПРОФИЛАКТИКИ СУСТАВНОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА

Данный алгоритм обеспечивает дифференцированный подход к ведению пациентов и предусматривает последовательное использование немедикаментозных (лечебно-профилактический комплекс упражнений) и медикаментозных методов лечения в зависимости от уровня боли.

Степень болевого синдрома может варьировать. Для объективизации оценки боли используют оценочные шкалы, например визуально-аналоговую шкалу (ВАШ). Боль по ВАШ оценивается в баллах от 1 до 10 (или в миллиметрах от 10 до 100), где 1 балл (10 мм) — едва ощущаемая боль, а 10 баллов (100 мм) — невыносимая боль.

Мы предположили, что при уровне боли по ВАШ от 1 до 2 баллов, когда болевой синдром оценивается пациентом как слабовыраженный, а также при ремиссии болевого синдрома на фоне уже проведенной медикаментозной терапии можно предотвратить прогрессирование альгической симптоматики с помощью комплексов физических упражнений, направленных на укрепление стабилизирующего мышечно-сухожильного аппарата сустава. В этом случае гимнастические упражнения решают несколько задач:

- ♦ активизируют работу мышечной помпы, усиливающей микроциркуляцию и лимфоотток из таргетного сегмента;
- ♦ способствуют уменьшению отека и полному регрессу болевой симптоматики;
- ♦ увеличивают мобильность таргетной области конечности;
- ♦ способствуют увеличению мышечного тонуса и укреплению мышечного баланса;
- ♦ усиливают проприоцептивные механизмы контроля состояния конечности — афферентные взаимодействия и контроль за движением;
- ♦ формируют правильный стереотип движений в стрессовой ситуации;
- ♦ обеспечивают психологическую поддержку и положительный настрой на результат лечения;
- ♦ выступают инструментом профилактики боли за счет комплексного воздействия на различные механизмы ее формирования.

Таким образом, комбинация гимнастических упражнений может выступать не только в качестве лечебной гимнастики, но и в качестве лечебно-профилактического комплекса.

При разработке противоболевого лечебно-профилактического комплекса гимнастики для определения подготовленности пациента к физическим нагрузкам выбраны критерии: возраст — от 18 до 39 лет, от 40 до 60 лет, от 60 и старше и уровень физической подготовки — низкий, средний, высокий.

Отбор упражнений проводили, основываясь на данных высокого уровня доказательности, представленных в National Library of Medicine, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Disease, American College of Rheumatology, Arthritis Foundation, Spondylitis Association, CDC, Lupus Foundation of America. За основу структуры комплекса взяты программы FIFA 11+, World Rugby ACTIVATE, Get Set — Train smarter.

Методология формирования лечебно-профилактического комплекса основывалась на системных метаанализах по использованию гимнастических упражнений в качестве основного компонента лечения остеоартрита [3–6]. В связи с этим в качестве базовых принципов подбора упражнений были определены следующие: специфичность, вариабельность, позитивный подход, автономность, индивидуальный подход. В качестве приоритетных упражнений, в соответствии с принципами доказательной медицины, пациенту в первую очередь должны быть рекомендованы аэробные нагрузки (быстрая ходьба, езда на велосипеде, плавание, водная аэробика, легкое садоводство, групповые занятия и танцы и т. д.) из расчета 150 мин аэробной активности средней интенсивности в неделю, например езда на велосипеде со скоростью менее 16 км/ч, или 75 мин аэробной активности высокой интенсивности, например езда на велосипеде со скоростью 16 км/ч или быстрее, каждую

неделю. Таким образом, 1 мин активности высокой интенсивности равна примерно 2 мин активности средней интенсивности. Помимо аэробной активности, пациент выполняет упражнения для укрепления мышц, тренировки гибкости и баланса 2 (или более) дня в неделю. Пациенты должны соблюдать основные принципы, необходимые при выполнении упражнений:

1. Начните с малого, идите медленно.
2. При усилении симптомов остеоартрита измените активность, но при этом старайтесь оставаться активным.
3. Активность должна быть «суставная дружеская».
4. Узнавайте безопасные (подготовленные) места для занятий спортом и ведите активный образ жизни.
5. Поговорите со специалистом по физическим упражнениям.

При разработке лечебно-профилактического комплекса упражнений мы учитывали, что приверженность пациентов профилактическому лечению всегда ниже приверженности терапии заболевания и что профилактический вид лечения не должен быть сложным для выполнения. Поэтому после экспертного анализа направленности гимнастических упражнений из различных источников были отобраны только те, которые способствуют проработке амплитуды движений — мобильности, укреплению мышечной силы и координации — балансу.

Подбор упражнений для каждого сустава осуществляли с учетом возможных движений в конкретном суставе. Также в каждый комплекс были включены упражнения на все группы мышц, воздействующие на конкретный сустав, так как тренированные мышцы позволяют значительно снизить нагрузку на сустав. Чередование статистических и динамических нагрузок способствует развитию как выносливости, так и силы мышц.

В таблицах 1 и 2 в качестве примера представлен алгоритм подбора программы упражнений для коленного и тазобедренного суставов.

По вертикали упражнения разделены в зависимости от уровня подготовки пациентов, по горизонтали — по возрасту. Упражнения снижают интенсивность болевого синдрома, улучшают функцию сустава, а также уменьшают структурные повреждения сустава [7].

Комплексы упражнений для профилактики и лечения начальной стадии болевого синдрома коленного и тазобедренного суставов в основном направлены на укрепление групп мышц бедра. Также включены упражнения, мобилизующие конкретный сустав, упражнения на баланс и растяжку.

При выраженности болевого синдрома 3 балла и выше лечебно-профилактический комплекс утрачивает свою актуальность, так как пациент нуждается в обследовании и уточнении причин болевого синдрома. На этом этапе требуется гимнастика уже строго лечебной направленности, комплекс упражнений которой подбирается после индивидуального осмотра пациента и тестирования.

Предложенный лечебно-профилактический комплекс получил практическое применение при работе с пациентами с остеоартритом в клинике «Чайка», в рамках обучения, и как практическое занятие с врачами — слушателями циклов непрерывного медицинского образования ФГБУ ФНЦ ФМБА России.

Подбор гимнастических упражнений включал следующие этапы: регистрацию, ответы на вопросы опросника с учетом индивидуальных особенностей (пол, возраст, работа, сопутствующие заболевания и т. д.), самостоятельное тестирование функции сустава и определение выраженности болевого синдрома по ВАШ. Для отбора пациентов в группы по уровню гимнастических упражнений были разработаны критерии включения, критерии исключения и критерии разделения. Предложенные критерии исключения, которых в общей сложности оказалось более 20 (ночные боли, локальная температура, IV стадия остеоартрита и т. д.), на этапе тестирования должны отсортиро-

Таблица 1. Подбор упражнений для коленного сустава

Возрастная группа	Уровень физической подготовки		
	низкий	средний	высокий
18+	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ягодичный мост 2. Подъем на носки 3. Баланс на одной ноге 4. Сжатие мяча 5. Подъем + разгибание колена сидя 6. Отведение ноги назад стоя 7. Ракушка 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ягодичный мост 2. Подъем на носки 3. Баланс часы 4. Приседание с мячом 5. Подъем + разгибание колена сидя 6. Отведение ноги назад стоя с резинкой 7. Ракушка с резинкой 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ягодичный мост с резинкой 2. Подъем на носки 3. Баланс часы 4. Приседание с мячом 5. Подъем + разгибание колена сидя 6. Отведение ноги назад стоя с резинкой 7. Ракушка с резинкой
40+	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ягодичный мост 2. Подъем на носки 3. Баланс на одной ноге 4. Сжатие мяча 5. Ходьба сидя 6. Отведение ноги назад стоя 7. Ракушка 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ягодичный мост 2. Подъем на носки 3. Баланс часы 4. Приседание с мячом 5. Подъем + разгибание колена сидя 6. Отведение ноги назад стоя 7. Ракушка 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ягодичный мост с резинкой 2. Подъем на носки 3. Баланс часы 4. Приседание с мячом 5. Подъем + разгибание колена сидя 6. Отведение ноги назад стоя с резинкой 7. Ракушка с резинкой
60+	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ягодичный мост 2. Подъем на носки 3. Баланс на одной ноге 4. Сжатие мяча 5. Ходьба сидя 6. Подъем ноги на животе 7. Ракушка 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ягодичный мост 2. Подъем на носки 3. Баланс на одной ноге 4. Сжатие мяча 5. Ходьба сидя 6. Подъем ноги на животе 7. Ракушка 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ягодичный мост 2. Подъем на носки 3. Баланс на одной ноге 4. Сжатие мяча 5. Подъем + разгибание колена сидя 6. Отведение ноги назад стоя 7. Ракушка

Таблица 2. Подбор упражнений для тазобедренного сустава

Возрастная группа	Уровень физической подготовки		
	низкий	средний	высокий
18+	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ягодичный мост 2. Назад-вперед 3. Подъем нижней ноги лежа на боку 4. Маятник 5. Отведение согнутой ноги вбок 6. Подтягивание супинированной ноги лежа 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ягодичный мост с резинкой 2. Назад-вперед с резинкой 3. Подъем нижней ноги лежа на боку 4. Маятник с резинкой 5. Боковая планка от коленок 6. Подтягивание супинированной ноги сидя 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ягодичный мост с согнутой ногой 2. Назад-вперед с резинкой 3. Выпады 4. Копенгагенская планка 5. Маятник с резинкой 6. Подъем ноги из планки 7. Подтягивание супинированной ноги сидя
40+	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ягодичный мост 2. Назад-вперед 3. Подъем нижней ноги лежа на боку 4. Маятник 5. Подъем верхней ноги лежа на боку 6. Лежа на боку — подъем голени вверх 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ягодичный мост 2. Назад-вперед с резинкой 3. Подъем нижней ноги лежа на боку 4. Маятник 5. Отведение согнутой ноги вбок 6. Подтягивание супинированной ноги лежа 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ягодичный мост с резинкой 2. Назад-вперед с резинкой 3. Подъем нижней ноги лежа на боку 4. Маятник с резинкой 5. Отведение согнутой ноги вбок 6. Подтягивание супинированной ноги лежа
60+	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ягодичный мост 2. Назад-вперед 3. Подъем нижней ноги вверх 4. Маятник 5. Подъем верхней ноги лежа на боку 6. Лежа на боку — подъем голени вверх 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ягодичный мост 2. Назад-вперед 3. Подъем нижней ноги вверх 4. Маятник 5. Подъем верхней ноги лежа на боку 6. Лежа на боку — подъем голени вверх 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ягодичный мост 2. Назад-вперед с резинкой 3. Подъем нижней ноги вверх 4. Маятник 5. Подъем верхней ноги лежа на боку 6. Лежа на боку — подъем голени вверх

вать пациентов, у которых успешность комплекса лечебно-профилактических гимнастических упражнений сразу считается сомнительной и для которых его применение может быть даже опасным, что предполагает скорейшее направление пациента к врачу (рис. 1).

Подбор упражнений по данным опросника осуществляли на основании критериев разделения. В рамках комплекса пациент получал рекомендации по технике выполнения и дозировке упражнений, по повторной оценке функции сустава и болевого синдрома спустя 3 нед., а также рекомендации по прогрессии в упражнениях или консультации врача. Для удобства пациентам было представлено подробное описание подобранных упражнений, которое было проиллюстрировано короткими видеороликами (рис. 2). Полученная обратная связь с пациентами свидетельствует об их высокой приверженности лечебно-профилактическому программному комплексу как инструменту положительных эмоций, вызывающему уверенность и ощущение стабильности.

Выполнение данных программ при уровне боли по ВАШ выше 3 баллов в совокупности с приемом лекарственной терапии также возможно, но по назначению врача. Комбинирование немедикаментозного подхода в профилактике и лекарственной терапии способствует улучшению состояния пациента в кратчайшие сроки и предотвращает развитие отсроченных осложнений заболевания [3].

При разработке рекомендаций по назначению медикаментозной терапии нами был использован предыдущий опыт применения комплекса упражнений у пациентов с патологией позвоночника и медикаментозной терапии на основе международных рекомендаций [8, 9].

Начиная с уровня боли 3 балла по ВАШ, когда болевой синдром оценивается как терпимый, требуется фармакологическая поддержка. Клинические рекомендации ESCO (2019) [8] рассматривают терапию локальными формами нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в качестве первого шага медикаментозной терапии на фоне базового использования немедикаментозных методов в сочетании с медленнодействующими симптом-мо-

дифицирующими и структурно-модифицирующими препаратами и короткими курсами парацетамола. На втором этапе, при отсутствии эффекта от первичной терапии, рекомендуется сочетать топические и пероральные формы НПВП с инъекционной терапией препаратами гиалуроновой кислоты и глюкокортикоидами (рис. 3) [10].

Симптоматическая фармакотерапия служит основной частью любого лечебного подхода, и в случае патологии опорно-двигательного аппарата сочетание противоболевого и противовоспалительного лечения с немедикаментозной терапией, направленной на сохранение сустава и восстановление его анатомической структуры и функции, является основной задачей специалиста.

Интерес к препаратам группы нимесулидов связан с хорошим профилем безопасности и переносимости этой группы НПВП.

При выраженности боли по ВАШ от 2 до 3 баллов, или от 20 до 30 мм, пациенту в качестве топической формы НПВП может быть рекомендован препарат Найз® Активгель — комбинация нимесулида с диметилсульфоксидом, которая способствует уменьшению боли, отека и воспаления, увеличению объема движений в суставах, при этом не оставляет следов на одежде. При боли от 4 баллов, или 40 мм, применяются наружная и пероральная формы препарата. Важно, что частота использования препарата Найз® Активгель должна составлять не менее 3 р/сут [11].

Уникальность препаратов линейки Найз® заключается в том, что в отличие от представленных на рынке других НПВП он имеет в арсенале пероральную и местную формы с одинаковым действующим веществом и является лучшим выбором. Важным преимуществом нимесулида в составе таблетированной формы Найз® как препарата для купирования острой боли является быстрое достижение пиковой концентрации в крови благодаря хорошему всасыванию из пищеварительного тракта [12]. После приема препарата в стартовой дозе через 30 мин достигается 55–80% его максимальной концентрации, в среднем

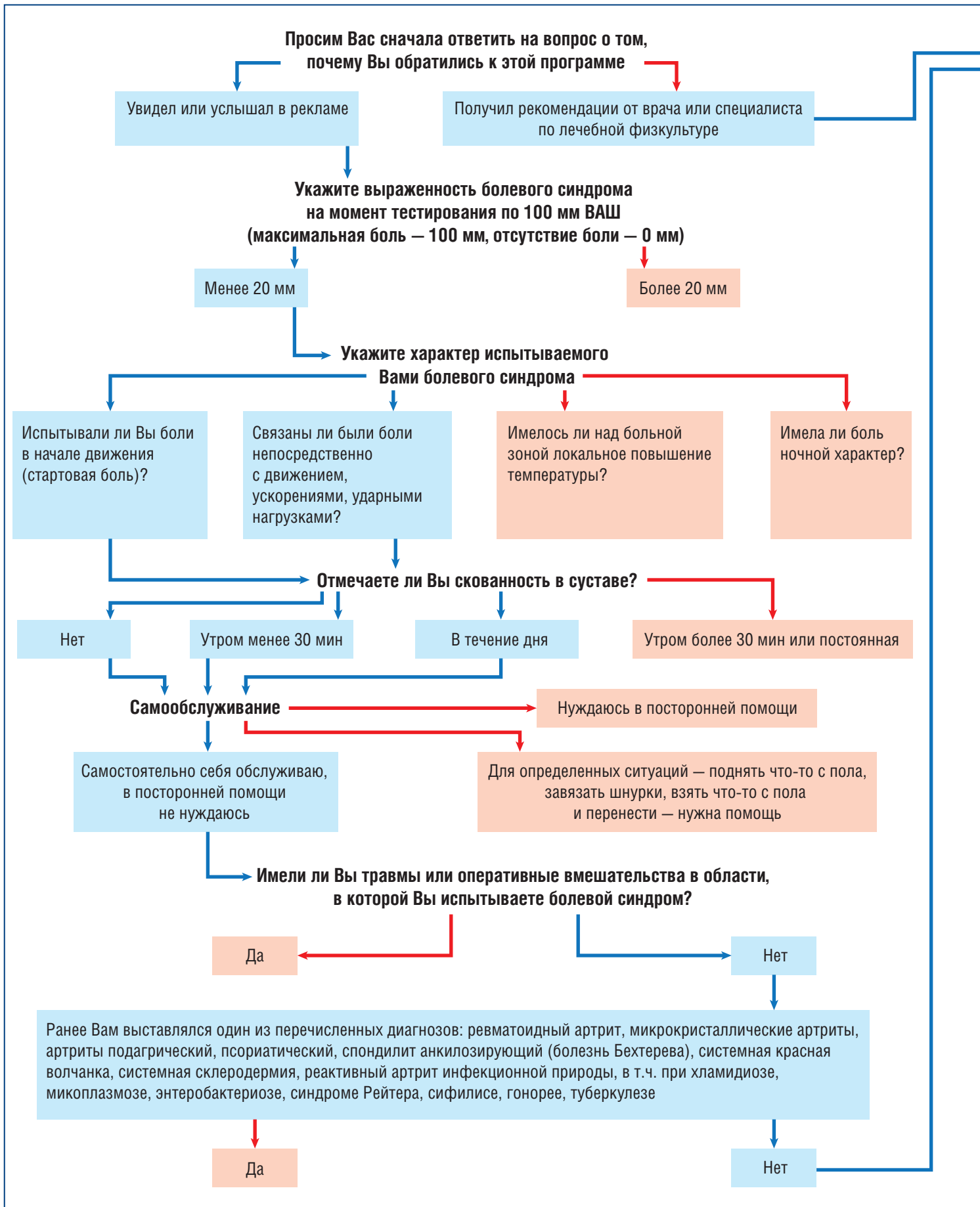


Рис. 1. Графическое представление протокола опроса и распределения пациентов на группы по степени подготовленности к физическим нагрузкам (на примере гонартроза)

**Выберите локализацию боли. Если Вас беспокоит несколько областей, укажите все варианты.
Рекомендуем Вам провести самостоятельную пальпацию места, где Вас беспокоит болевой синдром,
для более точного выбора ответа (возможен выбор нескольких ответов)**

Область шейного отдела позвоночника без иррадиации болей в плечо, верхнюю конечность

Область суставов кисти и пальцев

Область пояснично-крестцового отдела позвоночника без иррадиации болей в промежность, нижнюю конечность

Область голеностопного сустава

Область коленного сустава

Область тазобедренного сустава, преимущественно в паху

Область тазобедренного сустава, преимущественно по наружной поверхности бедра, таза

Внутренняя поверхность голени в верхней трети, фактически под коленным суставом

Ягодичная область и область крестца без иррадиации в нижнюю конечность

Область плечевого сустава с затруднением заведения руки за спину, поднятия тяжестей

Область шейного отдела позвоночника с иррадиацией болей в плечо, верхнюю конечность

Область пояснично-крестцового отдела позвоночника с иррадиацией болей в промежность, нижнюю конечность

Подошвенная область или область ахиллова сухожилия

Ваша область болевого синдрома в списке не указана

Выставлялся ли Вам ранее диагноз остеоартрита (остеоартроза) и знаете ли Вы стадию заболевания (классификация Kellgren – Lawrence)

Ранее не обследовался или диагноз артрита не выставлялся

I стадия

II стадия

III стадия

IV стадия

Связаны ли Ваши физические активности с конкретным видом спорта (исключая занятия фитнесом и посещения спортивного клуба)

Ваши физические активности не связаны с конкретным видом спорта, Вы посещаете спортклуб или занимаетесь фитнесом

Занимаюсь конкретным видом спорта как любитель

Спорт — это моя профессия

Укажите свой возраст

18–39 лет

40–59 лет

60 лет и больше

Выберите свой вариант двигательной или физической активности

Низкая физическая активность: отсутствие нагрузок, соответствует состоянию покоя, например, когда человек спит или мало двигается

Умеренная физическая активность: уровень нагрузки, при которой несколько повышается частота пульса и остается ощущение тепла и легкой одышки, например, при быстрой ходьбе, плавании, езде на велосипеде по ровной поверхности, танцах, количество шагов в день

Интенсивная физическая активность: нагрузка, которая значительно повышает частоту пульса и вызывает появление пота и сильной одышки («не хватает дыхания»), например усилия, затрачиваемые здоровым человеком при беге, занятиях аэробикой, плавании на дистанцию, заезде, быстрой езде на велосипеде, подъеме в гору, количество шагов в день

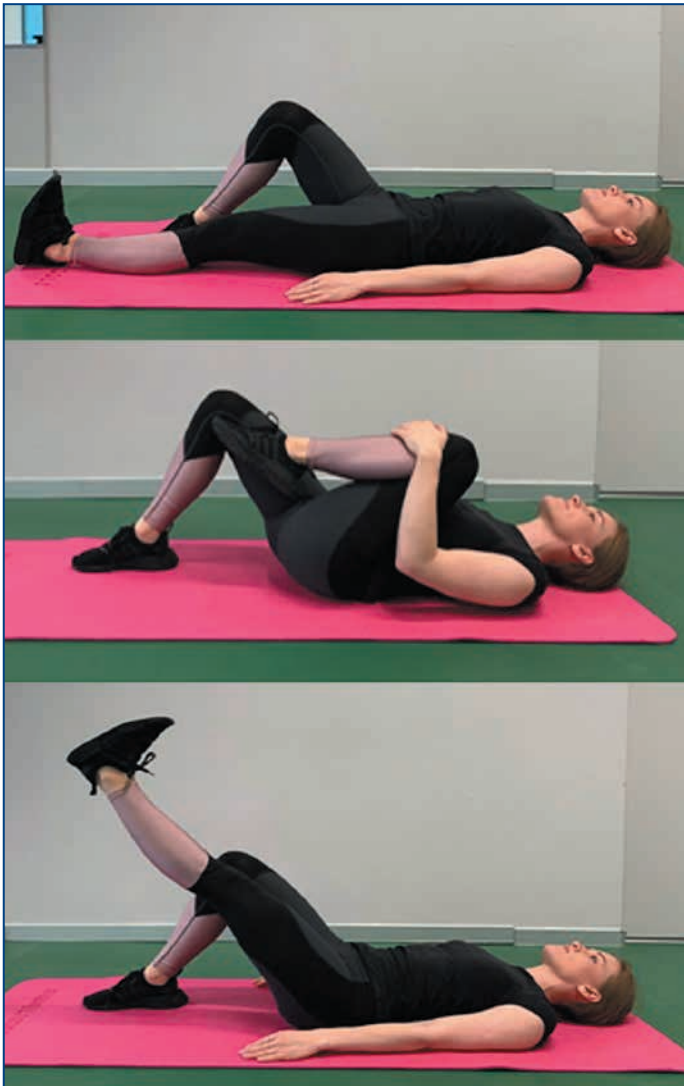


Рис. 2. Пример упражнения «Поднятие прямой ноги вверх» из положения лежа, позволяющего укрепить переднюю группу мышц бедра, в частности прямую мышцу, и способствующего мобилизации тазобедренного сустава

в это же время наступает обезболивание, однако в ряде работ отмечено и более быстрое действие — уже в течение 15–20 мин после приема [13, 14]. Анальгетический эффект нимесулида развивается быстро, в том числе благодаря хорошему проникновению в синовиальную жидкость [15].

Гастроинтестинальная безопасность нимесулида обусловлена отсутствием влияния на ЦОГ-1 и химическими свойствами препарата. Большинство традиционных НПВП по химической структуре — кислоты, которые оказывают повреждающее действие на слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ. Это является дополнительным, не связанным с угнетением синтеза простагландинов механизмом развития гастропатии. Нимесулид, напротив, имеет слабые кислотные свойства и не накапливается в слизистой оболочке желудка и кишечника. Кроме того, нимесулид снижает продукцию окислительных радикалов и лейкотриенов, а также выброс гистамина из тучных клеток, чем обеспечивает дополнительную протекцию слизистой оболочки ЖКТ. Таким образом, сочетание эффективности и безопасности наряду с достоинствами в виде наличия двух форм — это ключевой фактор выбора препарата специалистами и пациентами и доверия к нему.

Комбинация немедикаментозных и фармакологических методов

Основной набор: информирование, снижение веса, лечебная физкультура

Парацетамол <3 г коротко	Реабилитолог
Хондроитина сульфат	Нормализация биомеханики
Глюкозамина сульфат	Ортезы, стельки, ходьба
Диацереин	Термальные методы
Неомыляемые соединения авокадо/сои	Чрескожная стимуляция

↓
Локальные средства

ШАГ 1

Базисное лечение

Персистирующая симптоматика

НПВП с учетом нежелательных явлений со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, почек

↓
Гиалуроновая кислота и глюкокортикостероиды для внутрисуставного введения

ШАГ 2

При персистирующей симптоматике

Персистирующая симптоматика

Короткие курсы опиоидов
Дулоксетин

ШАГ 3

При неэффективности всех других противоболевых методов

Персистирующая симптоматика

Тотальное эндопротезирование
Эндопротезирование отдельных частей суставов

ШАГ 4

Хирургическое лечение

Рис. 3. Пошаговая стратегия ведения пациентов с остеоартритом коленного сустава согласно рекомендациям ESCEO (2019) (по [8])

Таким образом, разработка лечебно-профилактического комплекса гимнастических упражнений в сочетании с уже имеющимся опытом лечения суставного болевого синдрома позволила рассматривать сочетание этих методов лечения и профилактики как программу профилактики суставного болевого синдрома у пациентов с высокими рисками его возникновения в амбулаторной практике.

Иновационность предложенного алгоритма ведения пациентов заключается в том, что он применим не только тогда, когда болевой синдром себя проявил, но и тогда, когда он уже купирован или выявлен на начальной стадии. Использование ВАШ для оценки выраженности болевого синдрома позволяет определять различные диапазоны для выбора тактики лечения пациента с последовательным назначением гимнастических упражнений различной направленности и симптоматической терапии. При боли от 0 до 2 баллов применяется лечебно-профилактический комплекс упражнений, начиная с 2 баллов — комплекс лечебной направленности с обязательным осмотром пациента врачом ЛФК. При хорошем уверенном регрессе болевого синдрома на фоне симптоматического лечения пациенту снова может быть рекомендован лечебно-профилактический комплекс как заключительный этап немедикаментозной терапии. Симптоматическая терапия при боли от 0 до 2 баллов не требуется. При выраженности боли от 2 до 4 баллов показаны топические формы НПВП, например Найз® Активгель, при боли 4 балла и выше — комбинация топической и пероральной форм Найз®.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поставленная авторами цель по разработке научно обоснованного алгоритма профилактики суставного болевого синдрома у пациентов с высокими рисками его возникновения, который бы учитывал фенотип пациента, включал комплекс упражнений, соответствующий подготовленности пациента к физическим нагрузкам и его возрасту, а также обладал бы доказанной эффективностью и был дополнен оптимальным медикаментозным лечением, была достигнута.

Комбинация упражнений может выступать в качестве не только лечебной гимнастики, но и носить лечебно-профилактический характер, а фармакотерапия — являться следующим этапом работы с суставной болью.

Этапность работы с болевым синдромом — ключевое условие лечебной тактики во многих программах и рекомендациях. Несомненной новизной работы является обсуждение темы профилактики болевого синдрома в рамках научно обоснованного и подобранного на основе доказательной медицины лечебно-профилактического комплекса гимнастических упражнений, а также интеграции его в существующие международные рекомендации по купированию боли.

Однако совершенно очевидно, что предложенная программа профилактики болевого синдрома, построенная на сочетании и этапности программного лечебно-профилактического комплекса гимнастических упражнений и фармакотерапии топическими и пероральными формами НПВП, требует тщательного анализа и проведения двойных слепых плацебо-контролируемых исследований для оценки эффективности и безопасности.

Благодарность

Редакция благодарит ООО «Др. Редди'с Лабораторис» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

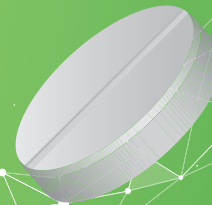
Литература

1. Мазуров В.И., Повзун А.С. Основные принципы диагностики и лечения больных с острым суставным синдромом. Политравма. 2010;3:38–43. [Mazurov V.I., Povzun A.S. Main principles of diagnostics and management of patients with acute junction syndrome. Polytrauma. 2010;3:38–43 (in Russ.).]
2. Общероссийская общественная организация «Ассоциация травматологов-ортопедов России» (АТОР). Гонартроз. Клинические рекомендации. (Электронный ресурс.) URL: <https://ator.su/storage/app/media/KP%20Гонартроз.pdf>. (дата обращения: 20.02.2021). [All-Russian public organization «Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia» (ATOR). Gonarthrosis. Clinical guidelines. (Electronic resource.) URL: <https://ator.su/storage/app/media/KP%20Гонартроз.pdf>. (access date: 02.20.2021) (in Russ.).]
3. About CDC's Arthritis Program. (Electronic resource.) URL: <https://www.cdc.gov/arthritis/about/index.html>. (access date: 02.20.2021).
4. Fransen M., McConnell S., Harmer A.R. et al. Exercise for osteoarthritis of the knee: a Cochrane systematic review. Br J Sports Med. 2015;49:1554. DOI: 10.1136/bjsports-2015-095424.
5. Hunter D.J., Harvey W., Gross K.D. et al. A randomized trial of patellofemoral bracing for treatment of patellofemoral osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2011;19:792. DOI: 10.1016/j.joca.2010.12.010.
6. Nelson A.E., Allen K.D., Golightly Y.M. et al. A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: The chronic osteoarthritis management initiative of the U.S. bone and joint initiative. Semin Arthritis Rheum. 2014;43:701. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.11.012.
7. Dale R., Stacey B. Multimodal treatment of chronic pain. Med Clin North Am. 2016;100(1):55–56. DOI: 10.1016/j.mcna.2015.08.012.
8. Bruyère O., Honvo G., Veronese N. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). Semin Arthritis Rheum. 2019;49(3):337–350. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.

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

Найз®

СИЛА 3D-ЭФФЕКТА
растворения таблетки



ТАБЛЕТКА НАЙЗ® РАСТВОРЯЕТСЯ В СЧИТАНЫЕ СЕКУНДЫ¹
БЛАГОДАРЯ ДЕЗИНТЕГРАНТУ КРАХМАЛ ГЛИКОЛЯТ* В СОСТАВЕ



УСКОРЕННОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ
АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА¹



НАПРАВЛЕН НА ЛЕЧЕНИЕ БОЛИ
И ВОСПАЛЕНИЯ²

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



*Карбоксиметилкрахмал натрия

1. Правильный нимесулид — взгляд фармаколога. Г. Ю. Кнорринг, А. Л. Верткин, Доктор.ру, № 6 (165), 2019.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Найз® таблетки 100 мг № 20. Регистрационные удостоверения П № 012824/02 от 20.03.2017; П № 012824/03 от 14.01.2019.

РЕКЛАМА

Проблемы безопасности лечения пациентов с дорсалгией

Д.м.н. П.Р. Камчатнов¹, к.м.н. А.В. Чугунов¹, З.А. Ашалагомедова²,
А.М. Шемшединова²

¹ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала

РЕЗЮМЕ

Лечение пациента с дорсалгией требует не только своевременного и надежного купирования болевого синдрома и проведения реабилитационных мероприятий, но и соблюдения безопасности лечения. Широкое применение в терапии таких пациентов нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), к сожалению, ассоциировано с определенным риском развития побочных эффектов. В обзоре рассматриваются основные осложнения при применении НПВП со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой, гепатобилиарной систем, оцениваются риски развития побочных эффектов у пациентов с коморбидной патологией, анализируются причины их возникновения и способы преодоления. Для лечения пациентов с имеющимся заболеванием этих органов следует выбирать те препараты, назначение которых ассоциировано с минимальным риском осложнений, и использовать короткие курсы лечения. Приводятся сведения о препарате флурбипрофен, который обладает рядом преимуществ, позволяющих широко применять его при лечении пациентов с дорсалгией.

Ключевые слова: дорсалгия, болевой синдром, нестероидные противовоспалительные препараты, лечение, побочные эффекты.

Для цитирования: Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Ашалагомедова З.А., Шемшединова А.М. Проблемы безопасности лечения пациентов с дорсалгией. РМЖ. 2021;6:48–52.

ABSTRACT

Safety issues in the treatment of patients with dorsalgia

P.R. Kamchatnov¹, A.V. Chugunov¹, Z.A. Ashalagomedova², A.M. Shemshedinova²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

²Dagestan State Medical University, Makhachkala

Patient management with dorsalgia requires not only timely and reliable pain relief and rehabilitation measures but also compliance with the treatment safety. Unfortunately, the widespread use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the treatment of such patients is associated with a certain risk of adverse events. The review examines the main complications during NSAIDs use from the gastrointestinal tract, cardiovascular and hepatobiliary system, etc., assesses the risks of adverse events in patients with comorbid pathology, analyzes their occurrence causes and ways to overcome them. When choosing a drug for the treatment of patients with an existing disease of these organs, you should choose those with minimal risk of complications and use short courses of treatment. The article provides information on flurbiprofen, which has a number of benefits that allow this drug to be widely used in the treatment of patients with dorsalgia.

Keywords: dorsalgia, pain syndrome, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, treatment, adverse events.

For citation: Kamchatnov P.R., Chugunov A.V., Ashalagomedova Z.A., Shemshedinova A.M. Safety issues in the treatment of patients with dorsalgia. RMJ. 2021;6:48–52 (in Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

Дорсалгия — одна из наиболее частых причин временной утраты трудоспособности, снижения качества жизни пациентов, ее развитие связано с колоссальными материальными затратами. Основу медикаментозного лечения пациентов с дорсалгией составляют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Имеющийся значительный опыт применения НПВП в условиях реальной клинической практики, а также результаты большого числа рандомизированных клинических исследований (РКИ), посвященных изучению проблемы безопасности их применения, позволяют констатировать, что применение данного класса препаратов ассоциировано с определенными рисками развития и/или обострения соматических заболеваний. В этой связи проблеме безопасности применения НПВП, оценке риска лекарственных взаимодействий уделяется существенное внимание.

ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Одним из часто встречающихся нежелательных эффектов применения НПВП является поражение желудка (НПВП-гастропатия) и тонкого кишечника. Наиболее уязвима в отношении ulcerогенного эффекта слизистая желудка и двенадцатиперстной кишки [1], поражение толстого кишечника наблюдается в 6 раз реже [2]. У подавляющего большинства пациентов поражение ЖКТ вследствие приема НПВП не имеет тяжелого характера и проявляется в виде субъективных жалоб (дискомфорт в эпигастрии, тошнота, изжога и пр.). Намного реже встречаются тяжелые поражения в виде гастрита, эзофагита, бульбита, в отдельных случаях — язвы желудка или двенадцатиперстной кишки. В наиболее тяжелых случаях массивное состоявшееся кровотечение становится основанием для гемотрансфузии или оперативного лечения.

Основные факторы риска развития НПВП-гастропатии в настоящее время хорошо изучены, установлена их значимость в развитии гастроинтестинальных осложнений. Так, относительный риск (ОР) развития НПВП-гастропатии для пациентов, перенесших осложненную язвенную болезнь, составляет 13,5, при одновременном применении антикоагулянтов — 12,7, применении нескольких НПВП — 9,0, применении высоких суточных доз НПВП — 7,0, применении препаратов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина — 6,3, перенесенной неосложненной язвенной болезни желудка — 6,1, одновременном приеме ацетилсалициловой кислоты (АСК) в низких суточных дозах — 5,6, возрасте более 65 лет и инфицировании *Helicobacter pylori* — 3,5, одновременном приеме глюкокортикостероидов — 2,2 [3]. Сочетание нескольких факторов риска увеличивает вероятность возникновения осложнений. Также исследованиями последних лет было показано наличие генетической предрасположенности к развитию заболеваний ЖКТ, в том числе в виде мутации гена, кодирующего цитохромоксидазу CYP2C9 [4].

Хорошей переносимостью и относительно невысоким риском развития гастроинтестинальных осложнений отличается лечение флурбипрофеном (Ракстан-сановель). В исследованиях, в ходе которых препарат вводился однократно или коротким курсом (1–3 сут) для купирования острого болевого синдрома, не было установлено случаев острых гастроинтестинальных нарушений. В этой связи большой интерес представляют результаты исследований, в ходе которых препарат применялся на протяжении более длительного периода времени (2–4 нед. и более), что позволяет объективно оценить риск наступления ulcerогенного эффекта [5, 6]. В соответствии с дизайном исследований пациенты с дорсалгией и другими скелетно-мышечными болевыми синдромами ежедневно получали 100–200 мг флурбипрофена, тогда как пациенты групп сравнения получали другие неселективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и 2 типа в соответствующих суточных дозировках. Оказалось, что частота тяжелых побочных эффектов со стороны ЖКТ на фоне приема флурбипрофена была достоверно ниже, чем при назначении других препаратов: у пациентов групп сравнения достоверно чаще наблюдались нетяжелые осложнения в виде тошноты, дискомфорта в гипогастральной области, изжоги и отрыжки, при этом никому из пациентов основных групп и групп сравнения не потребовались госпитализация и/или переливание крови [5, 6].

Для оценки истинного масштаба ulcerогенного эффекта, наблюдающегося при приеме флурбипрофена, значительный интерес представляют результаты исследования, в котором 200 пациентов с диагностированным ревматоидным артритом (n=130), остеоартритом различной локализации (n=50), анкилозирующим спондилитом (n=20) получали флурбипрофен по 200 мг/сут на протяжении 6 мес. [5]. Средний возраст пациентов — 52,7 (22–72) года, количество женщин — 71%. О хорошей переносимости лечения говорит тот факт, что 75,5% (n=151) включенных в исследование пациентов прошли полный курс терапии, а из 24,5% (n=49) прекративших лечение 5% (n=10) сделали это вследствие недостаточной эффективности проводимой терапии. Ни у одного из пациентов, досрочно прекративших лечение, не было выявлено тяжелых нежелательных эффектов, что свидетельствует о хорошей переносимости флурбипрофена даже при длительной терапии.

Наличие высокого риска развития НПВП-гастропатии может рассматриваться как основание для одновременного назначения селективных ингибиторов ЦОГ-2 и ингибиторов протонной помпы [7]. Кроме того, уменьшить риск гастроинтестинальных осложнений вследствие приема НПВП можно за счет сокращения сроков лечения, широкого применения немедикаментозных методов лечения. В случае необходимости пролонгированной терапии безопасность лечения также достигается одновременным применением ингибиторов протонной помпы (омепразол, пантопризол и пр.). Для минимизации риска развития гастроинтестинальных осложнений требуется учитывать состояние пациента и совокупность имеющихся у него факторов риска развития осложнений. Вследствие того, что различные лекарственные препараты могут метаболизироваться сходными изоформами цитохрома P450, что, в свою очередь, способно изменять их фармакокинетику, в случае возможного риска лекарственных взаимодействий целесообразно принимать препараты не одновременно, а с интервалом в 1–2 ч.

Интересно, что зависимость риска развития НПВП-гастропатии от длительности приема НПВП, как и следовало ожидать, существует, но она не носит линейного характера. Так, риск развития гастроинтестинальных осложнений, вне зависимости от преимущественного ингибирования ЦОГ-1 или ЦОГ-2, оказывается максимальным на 1-й неделе лечения (отношение шансов (ОШ) 11,7, 95% доверительный интервал (ДИ) 6,5–21,0), при продолжении лечения он снижается более чем вдвое (ОШ 5,6, 95% ДИ 4,6–7,0), а через неделю после отмены НПВП риск развития НПВП-гастропатии возвращается к исходному (ОШ 3,2, 95% ДИ 2,1–5,1) [8]. Высказывается мнение о том, что снижение риска осложнений при длительном (в том числе 12-месячном курсе терапии) обусловлено включением компенсаторных механизмов, обеспечивающих надежную гастропротекцию [9].

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Существует значительный массив сведений о сердечно-сосудистых осложнениях (ССО), развитие которых связано с применением НПВП, в частности, особый интерес вызывает возможность повышенного тромбообразования. Как показали итоги систематического обзора и метаанализа результатов 280 плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ) (n=124 513) и 474 сравнительных исследований (n=229 296), в ходе которых изучалась безопасность НПВП, применение любого НПВП в той или иной степени повышает риск ССО [10].

К началу 2000-х годов были получены сведения о значительном повышении риска тромботических осложнений (в частности, острого коронарного синдрома) вследствие применения коксибов — селективных ингибиторов ЦОГ-2 [11]. Эти данные были получены при анализе результатов серии РКИ, в ходе которых изучалась возможность долгосрочного применения коксибов для предупреждения некоторых форм онкологических заболеваний [12]. Прирост частоты случаев развития острого коронарного синдрома оказался столь высок, что часть исследований была досрочно прекращена, а все представители группы коксибов были отнесены к препаратам с выраженным протромботическим эффектом, и их применение в клинической практике было в значительной степени ограничено.

В последующем проводились новые исследования, посвященные оценке истинного риска ССО при применении

селективных ингибиторов ЦОГ-2, которые в значительной степени позволили пересмотреть сложившуюся точку зрения на риски, связанные с применением этих препаратов. В частности, результаты масштабного РКИ PRECISION (n=24 000), в ходе которого пациенты с ревматическими заболеваниями получали целекоксиб, ибупрофен или напроксен на протяжении не менее полутора лет, показали, что суммарная частота сердечно-сосудистых событий (летальный исход, нефатальный инфаркт миокарда и инсульт) при приеме каждого из них не имела принципиальных отличий [13]. Ключевым итогом исследования стало заключение об отсутствии специфического для ингибиторов ЦОГ-2 протромботического эффекта [14]. Вероятность развития ССО в значительной степени определяется особенностями фармакологических эффектов, оказываемых конкретным препаратом. Соответственно, больше внимания стали привлекать анализ случаев развития ССО при применении различных НПВП и оценка реального риска развития ССО при назначении тех или иных НПВП [15].

Сложной клинической проблемой является выбор НПВП для назначения пациенту, принимающему антитромбоцитарный препарат АСК. Как показали многочисленные исследования, такая комбинация лекарственных препаратов связана со снижением антиагрегантного эффекта АСК и повышением риска тромботических осложнений. Данный эффект обусловлен тем, что НПВП конкурируют с АСК за связывание с остатком аргинина в ионном канале ЦОГ, тем самым ингибируя антиагрегантный эффект АСК [16]. Молекула НПВП или его активного метаболита в этой ситуации связывает ЦОГ и не дает возможности реализоваться антитромбоцитарному эффекту АСК. Это наряду с прочими факторами (гипергликемия, острая ишемия, курение) представляет собой одну из причин «аспиринорезистентности».

Решение данной проблемы возможно за счет применения наряду с АСК флурбипрофена (например, Ракстан-сановель), который не приводит к необратимому связыванию с ЦОГ-1, не вызывает стойкого угнетения ее активности и принципиальным образом не изменяет фармакокинетику АСК [17]. Результаты эксперимента на модели артериального тромбоза у крыс позволили установить, что применение флурбипрофена (2 мг/кг массы тела) не вызывало подавления антиагрегантного эффекта АСК, которая применялась в различных дозах (1, 2,5 и 5 мг/кг массы тела) [18]. Следует отметить, что в ходе эксперимента оценивался риск взаимодействия АСК с другими НПВП (целекоксиб, рофекоксиб), которые продемонстрировали способность значительно угнетать антитромбоцитарный эффект АСК. В эксперименте на здоровых добровольцах было показано, что применение флурбипрофена не приводило к снижению антитромбоцитарного эффекта АСК (оценивалась агрегация тромбоцитов, индуцированная коллагеном) [19]. Полученные результаты расширяют представления о возможностях лечения пациентов с дорсалгией и сопутствующими заболеваниями и позволяют рассматривать флурбипрофен в качестве препарата выбора при необходимости проведения комбинированной терапии.

Также важно, что флурбипрофен имеет благоприятный профиль безопасности при применении пациентами с застойной сердечной недостаточностью. Так, в ходе масштабного исследования, которое включало 5 популяций из 4 стран Евросоюза, были проанализированы результаты наблюдения за 92 163 пациентами, которые были госпитализированы по поводу застойной сердечной недостаточности в 2000–2010 гг. [20]. Исследование было проведе-

но по типу «случай-контроль», в группу контроля вошли 8 246 403 респондента, сопоставимых с основной группой по основным демографическим показателям (возраст, пол, срок включения в исследование и пр.). Оказалось, что среди большого числа НПВП (более 30), различающихся по химической структуре и способности подавления активности ЦОГ-1 и ЦОГ-2, флурбипрофен продемонстрировал высокий уровень кардиобезопасности. Его применение не было связано с повышением риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

ВЛИЯНИЕ НА АРТЕРИАЛЬНУЮ ГИПЕРТЕНЗИЮ

Одним из негативных следствий применения НПВП может стать повышение системного артериального давления (АД). Обсуждаются различные возможные механизмы этого явления, в частности замедление скорости клубочковой фильтрации и усиление реабсорбции натрия в проксимальных отделах почечных каналов, вазоконстрикция вследствие угнетения сосудорасширяющего действия простагландина E₂, повышение чувствительности стенки сосудов к воздействию естественных вазоконстрикторов [21, 22]. Предполагается существование и других механизмов повышения АД на фоне применения НПВП [23]. Повышение АД также может быть следствием пребывания в стрессовой ситуации, связанной с болевым синдромом, нарушением ночного сна, которые в итоге приводят к активации ренин-ангиотензиновой и симпатoadреналовой систем. Повышение изначально нормального АД или изменение течения предшествующей артериальной гипертензии могут потребовать более тщательного контроля уровня АД и изменения тактики антигипертензивной терапии, в частности увеличения суточных дозировок назначенных ранее антигипертензивных препаратов [24]. Имеются данные о том, что в такой ситуации для коррекции повышенного АД могут быть использованы блокаторы медленных кальциевых каналов. Очевидно, что при назначении НПВП пациенту с артериальной гипертензией необходимо выбирать лекарственные средства, применение которых в минимальной степени ассоциировано с повышением АД и не оказывает нефротоксического действия, при этом пациент должен быть информирован о необходимости более частого контроля АД.

Представителем НПВП, применение которого существенным образом не влияет на уровень АД, является флурбипрофен. Так, результаты метаанализа, посвященного изучению безопасности использования различных НПВП у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, показали, что наиболее значительное повышение АД наблюдалось у пациентов, получавших пироксикам, тогда как применение флурбипрофена и АСК не сопровождалось значимыми изменениями АД [23]. В последующем было проведено РКИ, посвященное изучению связи интенсивности болевого синдрома, применения различных суточных доз флурбипрофена и влияния указанных факторов на показатели системной гемодинамики [25]. Флурбипрофен назначался по 100, 150 и 200 мг/сут, при этом применение его в суточной дозе 150 и 200 мг сопровождалось более полным купированием болевого синдрома. Авторы не установили связи между суточной дозой флурбипрофена, с одной стороны, и уровнем системного АД и частоты сердечных сокращений — с другой, корреляционной связи между суточной дозой препарата и изменениями показателей системной гемодинамики установлено не было.

Ракстан[®]

флурбипрофен 100мг, таблетки №30

НОВАЯ ЖИЗНЬ БЕЗ БОЛИ



БОЛЕВОЙ СИНДРОМ

миалгия
артралгия
невралгия
радикулит
зубная боль
головная боль
травмы и ожоги
дисменорея

ЗАБОЛЕВАНИЯ ОПОРНО- ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

ревматоидный артрит
подагрический артрит
анкилозирующий спондилоартрит
ревматическое поражение мягких тканей
Посттравматический
и послеоперационный болевой синдром,
сопровождающийся
воспалением



 **Asfarma**
InternationalPharmaMarketing

Реклама

ГЕПАТОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Как и значительное число различных лекарственных препаратов, НПВП способны оказывать токсические эффекты на печень. Вместе с тем следует отметить, что тяжелые осложнения их применения, в первую очередь острая печеночная недостаточность, наблюдаются редко (1 случай на 10 тыс. пациенто-лет) [26, 27]. Относительно чаще наблюдается гиперферментемия (повышение уровней аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в крови), однако даже при 10-кратном превышении нормальных значений восстановление активности ферментов наблюдается на протяжении нескольких дней после отмены НПВП [28]. Выраженность гепатотоксического эффекта в определенной степени связана с конкретным типом лекарственного средства. Так, по данным регистра больных, нуждающихся в экстренной пересадке печени (Евросоюз, 2005–2007 гг., n=9 479), прием НПВП послужил основной причиной гепатотоксических осложнений в 40 случаях, тогда как 192 случая были связаны с приемом парацетамола [29].

Факторы риска развития тяжелой печеночной недостаточности при приеме НПВП до настоящего времени не установлены, однако имеются основания полагать, что пожилой возраст, одновременный прием других гепатотоксических препаратов и пищевых продуктов (в частности, избыточное потребление алкоголя), коморбидные заболевания и поражения печени повышают вероятность развития гепатотоксических осложнений.

Флурбипрофен характеризуется относительно низкой гепатотоксичностью. Результаты исследований, посвященных изучению безопасности его применения, продемонстрировали редкое возникновение гиперферментемии на фоне лечения [25]. Хорошая переносимость и низкий риск поражения печени позволяют рассматривать его в качестве препарата выбора при купировании болевых синдромов различного генеза, при этом исследователи отмечают хорошую переносимость препарата даже при комбинированной анальгезии [30, 31].

ХОНДРОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Многие НПВП, оказывая выраженный противовоспалительный и противоболевой эффекты, способны, в особенности при длительных курсах лечения, оказывать повреждающее действие на хрящевую и костную ткань [32]. Такого рода эффекты могут способствовать прогрессированию дегенеративных изменений суставных поверхностей, персистенции болевого синдрома. Особо важное значение такое осложнение имеет для пациентов пожилого возраста с остеопорозом, распространенным остеоартритом, перенесших травматическое поражение суставно-связочного аппарата.

Результаты экспериментальных исследований продемонстрировали, что одну из ключевых ролей в дегенерации хрящевой ткани сустава играет интерлейкин (ИЛ) 1 β , путем последовательных биохимических реакций приводящий к гибели хондроцитов и разрушению хряща. Флурбипрофен обладает способностью подавлять избыточную экспрессию ИЛ-1 β , вследствие чего оказывает хондропротективное действие [33]. Имеются основания полагать, что данный эффект реализуется преимущественно за счет S-энантиомера флурбипрофена. Также установлено, что указанный стереоизомер обладает выраженной способ-

ностью ингибировать активность ЦОГ, хотя рацемат R и S способен оказывать более широкий спектр эффектов, чем отдельные изоформы. Так, он обладает способностью регулировать синтез гликозамингликанов и оксида азота, принимающих непосредственное участие в процессах деструкции и репарации хрящевой ткани [34]. Важно, что достижение хондро- и остеопротективного эффекта имело место при использовании препарата в терапевтических дозировках. Кроме того, продемонстрировано, что применение флурбипрофена сопровождается также и снижением темпа резорбции костной ткани, препятствует внескостному накоплению кальция и, соответственно, замедляет процесс оссификации связок [34]. Указанные свойства флурбипрофена (например, Ракстан-сановель) позволяют рассматривать его в качестве препарата выбора для лечения больных с дорсалгией и повышенным риском повреждения костной и хрящевой ткани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день сведения позволяют констатировать, что применение любых НПВП при лечении пациентов со скелетно-мышечными болевыми синдромами, в частности с дорсалгией, связано с риском возникновения нежелательных побочных эффектов. Наиболее надежным способом их предупреждения является тщательный учет имеющихся факторов риска тех или иных осложнений у каждого конкретного пациента. Снижение вероятности НПВП-гастропатии возможно при одновременном назначении гастропротекторов (ингибиторов протонной помпы). У пациентов с умеренным и низким риском тромботических событий не следует назначать наряду с НПВП антикоагулянты или антиагреганты для профилактики ССО, обусловленных приемом НПВП. Желательно применять НПВП, обладающие наименьшим протромбогенным потенциалом с учетом индивидуального кардиоваскулярного риска. При необходимости постоянного приема АСК для достижения противоболевого и противовоспалительного эффектов возможно применение флурбипрофена или диклофенака, при этом желательнее принимать препараты в разное время. Следует избегать назначения НПВП пациентам с высоким риском тромботических осложнений, в частности перенесших на протяжении полугода острый коронарный синдром. Для купирования болевого синдрома можно использовать трансдермальные лекарственные формы НПВП. Медикаментозные способы предупреждения осложнений со стороны печени и почек при приеме НПВП в настоящее время не разработаны. При выборе препарата для лечения пациентов с имеющимся заболеванием этих органов следует выбирать те, назначение которых ассоциировано с минимальным риском осложнений, и использовать короткие курсы лечения. Следует принимать во внимание отсутствие гепато- и нефротоксического действия флурбипрофена, а также его хондропротективный эффект.

Благодарность

Редакция благодарит компанию AS FARMA International Pharma Marketing за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

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

Ассоциация вируса герпеса человека 6 типа с синдромом хронической тазовой боли: клиническое наблюдение

К.м.н. В.П. Ковалык¹, К.И. Юрлов², профессор М.А. Гомберг³, к.м.н. А.Н. Шувалов², профессор В.В. Малиновская², профессор А.А. Куш²

¹ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва

²ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва

³ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии», Москва

РЕЗЮМЕ

При хроническом простатите / синдроме хронической тазовой боли IIIA (ХП/СХТБ) обнаруживают повышенное содержание лейкоцитов в секрете предстательной железы, однако стандартный диагностический поиск микробных агентов чаще всего безуспешен. Внедрение в широкую практику молекулярно-генетических исследований сделало возможным глубже изучить роль вирусных агентов при этом заболевании. Вирусы герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) обладают тропизмом к нервным клеткам, в связи с чем изучают их роль при нейродегенеративных заболеваниях и болевых синдромах. Уникальность этого вируса состоит в способности встраиваться в теломерную область хромосом и передаваться по наследству. Представлено клиническое наблюдение, в ходе которого при ХП/СХТБ в урогенитальных образцах выявлен ВГЧ-6 в клинически значимых титрах. ВГЧ-6 оказался единственным вероятным этиологическим агентом этого заболевания. Проведенная противовирусная терапия с применением комбинации аналога нуклеозида (валацикловир) 1000 мг/сут в течение 90 дней и препарата интерферона α -2b с антиоксидантами в форме ректальных суппозиториях по 3 млн МЕ 2 р/сут в течение 10 дней, а затем 3 р/нед. еще в течение 3 нед. показала хороший клинический и вирусологический эффект.

Ключевые слова: хронический простатит, хроническая тазовая боль, вирус герпеса 6 типа, противовирусная терапия.

Для цитирования: Ковалык В.П., Юрлов К.И., Гомберг М.А. и др. Ассоциация вируса герпеса человека 6 типа с синдромом хронической тазовой боли: клиническое наблюдение. РМЖ. 2021;6:53–55.

ABSTRACT

Association of human herpesvirus 6 with chronic pelvic pain syndrome: a clinical case

V.P. Kovalyk¹, K.I. Yurlov², M.A. Gombert³, A.N. Shuvalov², V.V. Malinovskaya², A.A. Kusch²

¹Federal Research and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency, Moscow

²National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya, Moscow

³Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow

In chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome IIIA (CP/PPS) there is an increased WBC count in the prostate gland secret, but the standard diagnostic search for microbial agents is commonly unsuccessful. During the introduction of molecular genetics into clinical practice, the number of studies on the role of viral agents in this disease began to increase. Human herpesvirus 6 (HHV-6) has a tropism to nerve cells, and therefore, their role in neurodegenerative diseases and pain syndromes is being studied. The uniqueness of this virus is the possibility of its embedding in the chromosome telomere and its congenital transmission. The article presents a clinical case of HHV-6 detection in urogenital samples in the presence of CP/PPS in clinically significant titers. HHV-6 was the only probable etiological agent of this disease. The conducted antiviral therapy using a combination of a nucleoside analog (Valacyclovir) (1000 mg per day for 90 days and interferon α -2b drug with antioxidants in rectal suppositories of 3 million IU 2 times a day for 10 days, then 3 times a week for 3 weeks) showed a good clinical and virological effect.

Keywords: chronic prostatitis, chronic pelvic pain, herpesvirus 6, antiviral therapy.

For citation: Kovalyk V.P., Yurlov K.I., Gombert M.A. et al. Association of human herpesvirus 6 with chronic pelvic pain syndrome: a clinical case. RMJ. 2021;6:53–55 (in Russ.).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ВОЗМОЖНАЯ СВЯЗЬ ВГЧ-6 С КЛИНИЧЕСКИМИ СИНДРОМАМИ

Вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) впервые был обнаружен в 1986 г. у ВИЧ-положительного пациента, который страдал от лимфопролиферативного заболевания [1].

Так же как цитомегаловирус и вирус герпеса 7 типа, ВГЧ-6 относят к бета-герпесвирусам. Имеются его две различные подгруппы: ВГЧ-6А и ВГЧ-6В, которые на 95% генетически тождественны. Через 20 лет после открытия

ВГЧ-6 различия между его вариантами достигли такой значимости, что их стали рассматривать как два разных вида.

ВГЧ-6 состоит из капсида икосаэдрической формы, окруженного тегументом в липидной оболочке диаметром около 200 нм [2].

Более 90% людей приобретают ВГЧ-6В в раннем детстве в виде внезапной экзантемы между 6 мес. и 2 годами после утраты материнских протективных антител. Инфицирование ВГЧ-6А происходит в более позднем возрасте и не сопровождается какими-либо симптомами. Антитела

к ВГЧ-6 обнаруживают более чем у 90% населения развитых стран [3]. После первичной инфекции ВГЧ-6А и ВГЧ-6В пожизненно остаются в организме в латентном состоянии и могут реактивироваться, вызывая литическую инфекцию. В макроорганизме ВГЧ-6А и ВГЧ-6В обнаруживают в различных тканях и органах: в клетках головного мозга, в миндалинах, слюнных железах, почках, печени, лимфатических узлах, яичках, в эндотелиальных клетках, моноцитах и макрофагах. ВГЧ-6А и ВГЧ-6В — Т-лимфотропные вирусы, но предпочтительными локусами латентной инфекции являются клетки центральной нервной системы (ЦНС), костного мозга и мононуклеары периферической крови [4]. Латентный вирус может реактивироваться у иммунокомпетентных, и, что бывает значительно чаще, у иммунокомпromетированных лиц. Реактивация ВГЧ-6 ассоциирована с эпилептическими припадками, энцефалитом и отторжением трансплантата [5–7].

ВГЧ-6 инфицирует CD4⁺-лимфоциты, приводя к снижению их уровня, что может быть кофактором прогрессии СПИДа, однако для доказательства требуются дальнейшие исследования [8].

ВГЧ-6 обладает тропизмом к нейронам и дендритным клеткам ЦНС. Из двух вариантов более нейровирулентным является ВГЧ-6А, что подтверждается его повышенной концентрацией в бляшках головного мозга при рассеянном склерозе. Другие герпесвирусы человека при латенции находятся в виде кольцевидной эписомы в ядре клеток хозяина. Однако ВГЧ-6А и ВГЧ-6В могут интегрироваться в хромосомы и передаваться вертикально через герминативные клетки. Частота хромосомной интеграции в популяции здоровых доноров крови составляет 0,8–1,5% [9]. Интегрированный геном вируса локализуется в концевых областях хромосом — теломерах. У лиц, которые унаследовали хромосомную интеграцию ВГЧ-6, обнаруживают одну копию вируса на клетку организма. Подозревать вирусную интеграцию следует при концентрации вируса 10⁵ копий/мл и выше.

Данные за участие ВГЧ-6 в возникновении болевых синдромов немногочисленны. Так, А. Krumina et al. [10] сообщают о достоверной ассоциации ВГЧ-6 с фибромиалгией. У 23 из 43 пациентов с этим заболеванием была обнаружена ДНК ВГЧ-6 в периферической крови, в то время как в группе контроля инфекцию выявляли лишь у 3 из 50 человек. При этом у 29 из 43 больных фибромиалгией имелись различные степени повреждения А-дельта- и С-нервных волокон, нарушения температурной и болевой чувствительности.

Кроме того, уже более 25 лет обсуждают роль ВГЧ-6 при рассеянном склерозе [11, 12]. Среди прочих причин ВГЧ-6 рассматривают в качестве одного из самых значимых инфекционных триггеров, запускающих аутоиммунный процесс при этом заболевании. Вирусы обнаруживали в пробах тканей ЦНС, а серологические исследования по выявлению анти-ВГЧ-6 антител сыворотки крови и ликвора указывают на ассоциацию этого вируса с рассеянным склерозом. Кроме того, имеются данные *in situ* детекции вирусной ДНК. При этом частота болевого синдрома (в том числе тазового) у пациентов с рассеянным склерозом достигает 50–80%.

Следует отметить, что диагностировать инфекцию ВГЧ-6 на основе клинических проявлений зачастую трудно, что препятствует назначению этиологически обоснованного лечения. Лабораторную диагностику инфекции ВГЧ-6 проводят с помощью серологических и молекулярно-генетических исследований. Наиболее информативным является

количественное определение вирусной ДНК в периферической крови и в других биологических жидкостях с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Так как при первичном заражении и даже при реактивации ВГЧ-6 инфекция может протекать бессимптомно, условно определены концентрации ДНК ВГЧ-6, которые характеризуют активную, клинически выраженную инфекцию — 1000 копий/мл и выше.

Против герпесвирусных инфекций, вызываемых альфа-, бета- и гамма-ВГЧ, используют такие лекарственные препараты, как валацикловир, ганцикловир, фоскарнет (не зарегистрирован в РФ) и цидофовир (не зарегистрирован в РФ). В то же время показания для лечения инфекций, вызванных ВГЧ-6, на сегодняшний день официально не утверждены.

В связи с тем что многие вопросы патогенеза, диагностики и лечения инфекций ВГЧ-6 пока не решены, представляет интерес клиническое наблюдение с успешной попыткой практического решения данных вопросов.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент О., 49 лет, обратился с жалобами на жжение в уретре, боль периодического характера в промежности, мошонке, неприятные ощущения при мочеиспускании, во время и после эякуляции.

Из анамнеза: в течение длительного времени болеет хроническим простатитом. Ежегодно проходил терапию антибактериальными и противовоспалительными препаратами, физиолечение — с временным эффектом. В юности отмечал частые рецидивы генитального герпеса. Другие инфекции, передаваемые половым путем, отрицает.

Сопутствующие заболевания: болезнь Паркинсона, принимает леводопу 200 мг/сут, бенсеразид 50 мг/сут. По рекомендации врача-невролога выдерживает режим повышенных физических нагрузок (езда на велосипеде 25–40 км в день). Болезнь проявляется периодически возникающим тремором пальцев рук.

Пальцевое ректальное исследование: предстательная железа 4×4 см, болезненная, мягко-эластической неоднородной консистенции, асимметрична за счет увеличенной правой доли, без очаговых уплотнений, слизистая над железой подвижна.

Индекс симптомов хронического простатита (chronic prostatitis symptom index) CPSI — 15 (боль — 8, нарушения мочеиспускания — 2, влияние симптомов на повседневную жизнь — 5), качество жизни (quality of life) QoL — 4, что соответствует умеренной степени тяжести тазовой боли.

Методом ПЦР *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*, вирус простого герпеса (ВПГ) 1, 2 типа не выявлены.

При исследовании секрета предстательной железы (СПЖ) содержание лейкоцитов 0–4 в поле зрения, лецитиновые зерна — скудно. Общий анализ мочи в пределах нормы, в мазке из уретры выявлены лейкоциты 0–1–0 в поле зрения.

При бактериологическом исследовании до постмассажной пробы мочи: *Staphylococcus epidermidis* 10⁴ КОЕ/мл в обеих пробах, что соответствует абактериальному ХП/СХТБ.

В ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России проведено исследование методом ПЦР в реальном

времени (ПЦРrv) для определения ДНК пяти ВГЧ: ВПГ-1, ВПГ-2, вируса Эпштейна — Барр, цитомегаловируса, ВГЧ-6. Использовали наборы реактивов для ПЦР «АмплиСенс ННВ1/ННВ2-скрин-FL» и «АмплиСенс EBV/CMV/ННВ6-скрин-FL», (ООО «ИнтерЛабСервис», Россия). В качестве эндогенного внутреннего контроля использовали β -глобиновый ген.

Клиническим материалом служили: цельная кровь, соскоб из уретры (СУ), СПЖ, эякулят. Получены следующие результаты: ДНК ВПГ-1, ВПГ-2, вируса Эпштейна — Барр и цитомегаловируса не обнаружена. ДНК ВГЧ-6 обнаружена в высоких концентрациях во всех изученных клинических материалах: в СУ — свыше 4 млн копий/мл, в СПЖ — 925 тыс. копий/мл, в эякуляте — 177 тыс. копий/мл. Высокое содержание ВГЧ-6 в крови (600 тыс. копий/мл) позволило предположить хромосомную интеграцию вируса.

При урофлоуметрии: максимальная скорость потока мочи (Q_{max}) — 17,3 мл/с, средняя скорость (Q_{av}) — 8,6 мл/с, при объеме мочеиспускания — 157 мл. При ТРУЗИ: объем предстательной железы — 46 см³ без очагов узловой гиперплазии, визуализируются кальцинаты вдоль уретры.

При получении результатов вирусологического исследования пациент подтвердил, что ранее у него уже выявляли ВГЧ-6 и он проходил лечение в одной из клиник г. Москвы за 2 года до обращения по данному поводу.

Диагноз: синдром хронической тазовой боли IIIВ, хроническая герпесвирусная инфекция 6 типа.

Проведено *лечение:* валациклоvir 500 мг по 1 таблетке 2 р/сут в течение 3 мес., ВИФЕРОН® (интерферон α -2b с антиоксидантами — витаминами Е и С) в форме ректальных суппозиторий, по 1 суппозиторию 3 млн МЕ 2 р/сут в течение 10 дней, затем 3 р/нед. еще в течение 3 нед.

В ходе лечения у пациента двукратно проводили повторные исследования СПЖ — через 2 нед. и 4 нед. от начала лечения. Содержание лейкоцитов составило 40–60 в поле зрения, ввиду чего первоначальный диагноз был изменен на ХП/СХТБ IIIА.

К концу терапии самочувствие субъективно улучшилось. Наиболее заметное улучшение проявлялось в виде снижения жжения уретры, уменьшения болей во время и после семяизвержения. Оценка по шкале CPSI на 90-й день составила 8 (4+1+3) баллов, по шкале QoL — 2 балла, т. е. отмечено снижение всех показателей.

Микроскопия СПЖ: лейкоциты 10–15 в поле зрения, содержание лецитиновых зерен — умеренно. Вирусологическое исследование обнаружило значительное снижение концентрации ВГЧ-6 (табл. 1).

Пальцевое ректальное исследование: предстательная железа 4×4 см, практически безболезненная при пальпации, мягко-эластической консистенции, асимметричная за счет увеличения правой доли, без очаговых уплотнений, слизистая над железой подвижна.

Субъективно течение имеющегося нейродегенеративного заболевания не изменилось за время наблюдения.

Таким образом, у пациента единственным вероятным этиологическим агентом ХП/СХТБ IIIА явился ВГЧ-6. На фоне специфической противогерпетической терапии и интерферонотерапии отмечалось уменьшение боли, симптомов дизурии, улучшение клинических и лабораторных показателей (концентрация вируса, оценка по шкале CPSI). Высокие конечные концентрации ВГЧ-6 при хорошем клиническом ответе можно объяснить воз-

Таблица 1. Динамика содержания ДНК ВГЧ-6 в клинических материалах пациента

Клинический материал	Результаты ПЦРrv, копий/мл	
	до лечения	после лечения
Периферическая кровь	599 480	Нет данных
Соскоб из уретры	4 081 620	67 620
Секрет простаты	925 620	72 540
Эякулят	177 240	24 160

можной хромосомной интеграцией вируса, при которой каждая клетка организма содержит его генетический материал.

Важно отметить, что основной жалобой пациента было жжение в уретре, при этом максимальная концентрация вируса оказалась именно в этом урогенитальном локусе. В результате противовирусной терапии, включавшей препарат ВИФЕРОН® (интерферон α -2b с антиоксидантами — витаминами Е и С) в форме ректальных суппозиторий, удалось снизить концентрацию вируса в содержимом уретры на два порядка, что оказалось достаточным для устранения уретральных симптомов.

Последующие годы наблюдения за данным пациентом показали, что симптомы ХП/СХТБ имели легкую степень тяжести и не заставляли пациента обращаться за медицинской помощью. В будущем более действенной терапией в данном случае может быть геномное редактирование с помощью коротких палиндромных повторов, регулярно расположенных группами, которое показало хороший антивирусный эффект на лабораторных животных [13].

Данный случай, насколько нам известно, является первым сообщением о хромосомно интегрированном ВГЧ-6, ассоциированном с ХП/СХТБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Широкое распространение ВГЧ-6 и возможность его верификации с помощью ПЦР послужили началом интенсивного изучения этого вируса. Оказалось, что ВГЧ-6 может быть ассоциирован с энцефалитом, эпилептическими припадками, болевыми синдромами, что обусловлено его нейротропизмом. Особенно большая концентрация ВГЧ-6 наблюдается в случае его хромосомной интеграции в околеломерную область. При этом вирус начинает передаваться по наследству по законам Менделя.

В представленном клиническом случае ВГЧ-6 явился вероятной причиной абактериального хронического простатита. Противовирусная терапия, направленная на подавление репликации ВГЧ-6 и активацию антивирусной активности организма, показала хороший вирусологический эффект в виде снижения вирусной нагрузки, что сопровождалось достижением устойчивой клинической ремиссии у пациента с тазовым болевым синдромом.

Благодарность

Редакция благодарит компанию ООО «Ферон» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

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

Влияние бессимптомной гиперурикемии на течение коморбидной патологии у пациентов с остеоартритом и возможности ее коррекции

Академик РАН В.И. Мазуров^{1,2}, профессор И.З. Гайдукова^{1,2}, Р.А. Башкинов^{1,2},
А.Ю. Фонтуренко^{1,2}, к.м.н. М.С. Петрова^{1,2}, к.м.н. О.В. Инамова^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург
²СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Введение: гиперурикемию диагностируют при уровне сывороточной мочевой кислоты (МК), превышающем 360 мкмоль/л у женщин и 420 мкмоль/л у мужчин. Значение гиперурикемии в развитии коморбидных состояний при отсутствии подагрического артрита и необходимость применения уратснижающей терапии (УСТ) при бессимптомной гиперурикемии (БГУ) являются предметом дискуссии среди медицинско-сообщества.

Цель исследования: изучить встречаемость и особенности лечения коморбидных состояний у пациентов с остеоартритом и БГУ.
Материал и методы: на основании данных Санкт-Петербургского городского регистра подагры и БГУ проведен анализ данных пациентов с остеоартритом и БГУ. Были проанализированы сведения о половой принадлежности и возрасте пациентов, лабораторных показателях, наличии коморбидных состояний и получаемой лекарственной терапии.

Результаты исследования: в анализ были включены данные 400 пациентов с БГУ. Установлено, что при БГУ встречаемость артериальной гипертензии, стенокардии напряжения, острого инфаркта миокарда, тромбозов глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии, хронической сердечной недостаточности, транзиторных ишемических атак, острого нарушения мозгового кровообращения, ожирения, сахарного диабета 2 типа, язвенной болезни, хронического пиелонефрита и хронической болезни почек достоверно ($p < 0,05$) превышает популяционную. В качестве УСТ препарат аллопуринол получали всего 36,75% пациентов. Нормализация уровня МК на фоне лечения была достигнута у 20,4% пациентов. Основными причинами отсутствия достижения целевых уровней МК явились назначение заводом низких доз препарата и отсутствие их титрования по уровню МК в ходе лечения.

Заключение: БГУ является состоянием, ассоциированным с метаболическим синдромом, патологией почек и сердечно-сосудистой системы. УСТ, в качестве которой наиболее часто применяется зарегистрированный по показанию «гиперурикемия» препарат аллопуринол (Милурит®, «ЭГИС»), может быть одним из перспективных вариантов решения проблем, ассоциированных с БГУ. Следует отметить, что назначение УСТ не может быть достаточным при отсутствии титрования дозы препарата по уровню МК и отсутствии немедикаментозной коррекции факторов сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: мочевая кислота, бессимптомная гиперурикемия, коморбидные состояния, уратснижающая терапия, аллопуринол.

Для цитирования: Мазуров В.И., Гайдукова И.З., Башкинов Р.А. и др. Влияние бессимптомной гиперурикемии на течение коморбидной патологии у пациентов с остеоартритом и возможности ее коррекции. РМЖ. 2021;6:56–62.

ABSTRACT

Asymptomatic hyperuricemia impact on the comorbid pathology course in patients with osteoarthritis and the possibility of its correction
V.I. Mazurov^{1,2}, I.Z. Gaidukova^{1,2}, R.A. Bashkinov^{1,2}, A.Yu. Fonturenko^{1,2}, M.S. Petrova^{1,2}, O.V. Inamova^{1,2}

¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg

²Clinical Rheumatology Hospital No. 25, Saint-Petersburg

Background: hyperuricemia is diagnosed when the level of serum uric acid (SUA) exceeds 360 $\mu\text{mol/L}$ in women and 420 $\mu\text{mol/L}$ in men. The importance of hyperuricemia in the development of comorbid conditions (in the absence of gouty arthritis), as well as the need for the use of urate-lowering therapy (ULT) in asymptomatic hyperuricemia (AHU), are the subject of discussion among specialists of the medical community.

Aim: to study the incidence and treatment patterns of comorbid conditions in patients with osteoarthritis and AHU.

Patients and Methods: data of patients with OA and AHU were analyzed on the basis of Saint-Petersburg City Registry of Patients with Gout and AHU data. Gender and age of patients, laboratory parameters, the presence of comorbid conditions and the drug therapy received were analyzed.

Results: the analysis included data of 400 patients with AHU. It was found that in AHU, the incidence of arterial hypertension, angina pectoris, acute myocardial infarction, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, chronic heart failure, transient ischemic attacks, cerebrovascular diseases, obesity, type 2 diabetes mellitus, peptic ulcer disease, chronic pyelonephritis and chronic kidney disease significantly ($p < 0.05$) exceeds the population indicator. Only 36.75% of patients received allopurinol as the ULT. Improvement of the SUA level during treatment was achieved in 20.4% of patients. The main reasons for not achieving the SUA target levels were the prescription of deliberately low doses of the drug and the lack of their titration according to the SUA level during treatment.

Conclusion: AHU is a condition associated with metabolic syndrome, kidney disease, and cardiovascular disease. ULT, during which allopurinol (Milurit®, EGIS) is commonly used as a registered drug for the «hyperuricemia» indication, may be one of the promising options for solving

problems associated with AHU. It should be noted that the ULT prescription may not be sufficient without dose titration of the drug according to the SUA level and the absence of non-drug correction of cardiovascular risk factors.

Keywords: uric acid, asymptomatic hyperuricemia, comorbid conditions, urate-lowering therapy, allopurinol.

For citation: Mazurov V.I., Gaidukova I.Z., Bashkinov R.A. et al. Asymptomatic hyperuricemia impact on the comorbid pathology course in patients with osteoarthritis and the possibility of its correction. *RMJ*. 2021;6:56–62 (in Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

Мочевая кислота (МК) является конечным продуктом ферментативного метаболизма пуриновых оснований. Основным источником МК — эндогенные пурины (в основном происходящие из клеток печени, кишечника и других тканей) и экзогенные пурины, поступающие с пищей (в основном с белками животного происхождения, морепродуктами и алкогольными напитками).

Гиперурикемию (ГУ) диагностируют при уровне сывороточной МК, превышающем 360 мкмоль/л (6 мг/дл) у женщин и 420 мкмоль/л (7 мг/дл) у мужчин. ГУ без признаков подагрического артрита считается бессимптомной.

Данные многих эпидемиологических исследований свидетельствуют об увеличении распространенности ГУ в большинстве стран мира [1–3]. Так, в Китае встречаемость ГУ составляет 19,87% (с 2015 по 2018 г. она увеличилась с 19,54% до 21,81%) [1]. Распространенность ГУ в США с 1960-х по 1990-е годы выросла более чем в 2 раза и продолжала неуклонно расти до 2007–2008 гг., когда количество пациентов с ГУ составило 21,4% (примерно 43,3 млн человек), что выше, чем в 1988–1994 гг., на 3,2%. По данным на 2015–2016 гг. встречаемость ГУ в США составила 20,1% (47,13 млн случаев) [2]. В Российской Федерации ГУ выявляется у 16,8% населения, в том числе у 25,3% мужчин и у 11,3% женщин (примерно 14,9 млн случаев выявления ГУ) [3]. Увеличение распространенности ГУ среди населения Земли связывают с экономическим ростом, гиподинамией, большой распространенностью ожирения, увеличением потребления мясных и морепродуктов, а также сладких напитков, богатых фруктозой или содержащих алкоголь. ГУ — результат взаимодействия большого количества факторов, включая пол, возраст, генетику, гормональный фон, образ жизни, окружающую среду и многие другие [4].

Сывороточная МК является важным биомаркером здоровья сердечно-сосудистой системы, и в настоящее время имеется множество доказательств, свидетельствующих о роли ГУ в развитии ряда хронических метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и связанной с ними смертности. Согласно данным литературы ГУ может быть предиктором артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), острого инфаркта миокарда (ОИМ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), фибрилляции предсердий, метаболического синдрома, патологии почек, сердечно-сосудистой и общей смертности [5–7].

В настоящий момент необходимость применения урат-снижающей терапии (УСТ) у пациентов с бессимптомной ГУ (БГУ) является предметом дискуссий в различных медицинских и экспертных сообществах, и до сих пор не сформировалось единого мнения на этот счет. В ряде стран (в Японии, Португалии и др.), учитывая значимость повышенного уровня МК в развитии патологии сердечно-сосудистой системы и почек, рекомендуют проведение УСТ

пациентам с БГУ при определенных условиях (наличие выраженной коморбидности, высокие уровни МК и др.) [8, 9]. Более того, Европейское общество кардиологов (ESC, 2018) и Российское кардиологическое общество (РКО, 2019) рекомендуют проведение УСТ пациентам с БГУ и высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) [10].

Цель исследования: изучить встречаемость, выраженность и особенности лечения коморбидных состояний у пациентов с остеоартритом (ОА) и БГУ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании использована информация, полученная при анализе данных Санкт-Петербургского городского регистра пациентов с подагрой и БГУ. Суммарно регистр включает данные медицинских карт 1725 пациентов с подагрой и 1500 больных другими ревматическими заболеваниями с БГУ в возрасте более 18 лет, проходивших стационарное и амбулаторное обследование и лечение на базе СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25» с 2000 по 2021 г. В регистр включены сведения о половой принадлежности и возрасте пациента, лабораторных показателях, коморбидных состояниях и получаемой лекарственной терапии. Внесение данных в регистр проводится в обезличенном виде, не позволяющем идентифицировать отдельного пациента как личность. Каждому пациенту присваивается индивидуальный номер. Для настоящего исследования был проведен анализ данных больных ОА с БГУ. Исследование проведено с одобрения локального комитета по этике ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» и СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25».

Критериями включения в исследование были наличие информированного согласия, диагноз первичного ОА на ранних рентгенологических (I–II по Келлгрэну — Лоуренсу) стадиях без признаков активного воспаления в области суставов (реактивный синовит) и оценка боли по ВАШ менее 5 баллов. У всех пациентов в момент обследования выявлялась БГУ. Лица с ГУ вторичного генеза (кожный псориаз, лимфопролиферативные заболевания, терминальная стадия хронической болезни почек (ХБП) и др.) и хроническими воспалительными заболеваниями (хронический вирусный гепатит, воспалительные заболевания кишечника, ревматические заболевания, кроме ОА, и др.) не включались в исследование.

Статистический анализ проводили с использованием пакета программного обеспечения Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Характер распределения данных оценивали графическим методом и с использованием критерия Шапиро — Уилка. Значения показателей представлены в виде среднего (Mean) ± стандартное отклонение (SD) и разброса min — max. При сравнении данных, распределение которых отличалось от нормального, применяли критерий χ^2 . Корреляционные взаимосвязи между количественными признаками рассчитывали с применением коэффициента корреляции Пирсона или Спирмена.

Различия и взаимосвязи считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В анализ включены данные 400 (303 женщины и 97 мужчин) больных ОА с БГУ. Средний возраст пациентов составил 61 ± 10 (19–89) лет, длительность БГУ — $1,1 \pm 2,5$ (0–21) года.

По результатам лабораторного обследования было выявлено повышение средних показателей МК, глюкозы, общего холестерина и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) относительно референсных значений лаборатории (табл. 1).

В ходе статистического анализа были выявлены достоверные взаимосвязи между уровнями холестерина и глюкозы (r Спирмена 0,2, $p < 0,001$), С-реактивного белка и СОЭ (r Спирмена 0,3, $p < 0,001$). Лица мужского и женского пола достоверно ($p < 0,001$) различались по уровню МК (средний уровень МК у мужчин составил $534,46 \pm 78,45$ мкмоль/л, у женщин — $486,74 \pm 84,24$ мкмоль/л).

В таблице 2 приведены данные о встречаемости коморбидных состояний у обследованных пациентов. Встречаемость АГ, стенокардии напряжения, ОИМ, тромбозов глубоких вен, тромбозов легочной артерии, ХСН, транзиторных ишемических атак, ОНМК, ожирения, сахарного диабета 2 типа (СД2), язвенной болезни, хронического пиелонефрита и ХБП достоверно ($p < 0,05$) превышала популяционную.

Ввиду высокой встречаемости КС был проведен анализ медикаментозной терапии пациентов (табл. 3). Несмотря на ГУ, половина пациентов получали низкие (50–150 мг/сут) дозы ацетилсалициловой кислоты, более 40% пациентов получали диуретики (в том числе гидрохлортиазид и индапамид). Исходя из полученных данных, можно сделать вывод о возможности влияния на уровень МК путем коррекции антигипертензивной терапии (по возможности отмена препаратов ацетилсалициловой кислоты, диуретиков, более частое применение лозарта-

на). Также стоит отметить существенное различие между встречаемостью гиперхолестеринемии (67,75%) и количеством пациентов, получающих гиполипидемическую терапию статинами (10,25%), при этом никто из пациентов анализируемой группы не получал фибраты.

Среди всех пациентов УСТ препаратом аллопуринол (в средней дозе 100 ± 50 (50–300) мг) получали 147 (36,75%) пациентов, при этом нормоурикемия была достигнута у 30 (20,4%) человек. Средняя доза аллопуринола составила $132 \pm 23,2$ мг/сут, титрование дозы выполнено у 13% пациентов.

Причиной небольшого количества пациентов, которым назначалась данная терапия, служит отсутствие единых клинических рекомендаций по обследованию и лечению пациентов с БГУ. Согласно проведенному нами анкетированию неэффективность УСТ у каждого пятого пациента была связана с низкой комплаентностью (отсутствие клинических проявлений ГУ, нежелание принимать фармакологиче-

Таблица 2. Встречаемость коморбидных заболеваний у пациентов с ОА и БГУ

Заболевание	Встречаемость
Артериальная гипертензия	336 (84%)*
Стенокардия напряжения (I–III функциональный класс)	81 (20,25%)*
Все нарушения ритма и проводимости сердца	228 (57%)
Фибрилляция и трепетание предсердий	27 (6,75%)
ОИМ в анамнезе	13 (3,25%)*
Хроническая сердечная недостаточность (I–III функциональный класс)	75 (18,75%)*
Тромбоз легочной артерии в анамнезе	5 (1,25%)*
Тромбозы глубоких вен в анамнезе	6 (1,5%)*
Варикозная болезнь	108 (27%)
Транзиторная ишемическая атака в анамнезе	3 (0,75%)*
ОНМК в анамнезе	18 (4,5%)*
Избыточная масса тела	6 (1,5%)
Ожирение (1–3-я степень)	180 (45%)*
Гиперхолестеринемия	263 (65,75%)
Предиабет	89 (22,25%)
Сахарный диабет 2 типа	127 (31,75%)*
Мочекаменная болезнь	62 (15,5%)
ХБП (I–IV стадия)	195 (48,75%)*
Хронический пиелонефрит	88 (22%)*
Желчнокаменная болезнь	77 (19,25%)
Неалкогольная жировая болезнь печени	116 (29%)
Язвенная болезнь	46 (11,5%)*

Примечание. *Показатели, встречаемость которых статистически значимо ($p < 0,05$) превышает популяционные значения по данным актуальных национальных клинических рекомендаций Минздрава России по диагностике и лечению анализируемой патологии.

Таблица 1. Данные лабораторного обследования пациентов с ОА и БГУ

Показатель	Норма	Значение показателя
СОЭ (по методу Панченкова), мм/ч	0–15	$17,7 \pm 9,2$ (2–59)
С-реактивный белок, мг/л	0–10,0	$9,0 \pm 7,28$ (0–68)
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	44,0–115,0	$86,6 \pm 20,2$ (45–219)
МК сыворотки крови, мкмоль/л	280–360/420	$498,3 \pm 85,3$ (367–883)
Общий холестерин сыворотки крови, ммоль/л	0–5,5	$5,8 \pm 1,2$ (3,0–9,7)
Глюкоза сыворотки крови, ммоль/л	3,3–6,0	$6,2 \pm 1,4$ (3,1–16,4)
Скорость клубочковой фильтрации по клиренсу креатинина, мл/мин	80–120	$77,3 \pm 27,6$ (20,09–183,00)
Суточная потеря белка, г/сут	0–0,5	$0,3 \pm 0,5$ (0–4,22)

скую терапию, недостаточная информированность пациентов о негативном влиянии БГУ), недостаточным контролем уровня МК и приемом препарата пациентами в динамике, недостаточно эффективным титрованием дозы аллопуринола на амбулаторном этапе (недостаточная осведомленность врачей о негативном влиянии БГУ), а также непосещением пациентами врача повторно из-за отсутствия клинических симптомов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то, что ГУ является необходимым условием возникновения подагры, далеко не у всех пациентов состояние прогрессирует до дебюта суставного синдрома. Так, по данным наблюдательных исследований, пятилетняя кумулятивная заболеваемость подагрой среди пациентов с ГУ составляет лишь 22% [11]. То есть у 78% пациентов с ГУ суставной синдром не развивается. Вопрос, нуждаются ли пациенты с ГУ без суставного синдрома в УСТ, был основным для нас. Очевидно, что назначение УСТ может быть оправдано только в случае, если ГУ является фактором риска развития внесуставных заболеваний, встречаемость которых мы изучали в нашей работе.

Полученные нами результаты указывают на высокую распространенность сердечно-сосудистых, метаболических заболеваний и патологии почек у пациентов с БГУ и без подагрического артрита. Объясняется это тем, что МК является функционально активной молекулой, которая может способствовать развитию ССЗ, проатерогенным процессам, воспалению, эндотелиальной дисфункции и окислительному стрессу. Активные формы кислорода, продуцируемые после активации ксантиноксидазы, признаны одной из основных причин, вызывающих эндотелиальную дисфункцию и сосудистое воспаление. Результаты исследования R.J. Johnson et al. [12]

показали, что умеренное повышение уровня МК может вызывать гломерулотубулярные повреждения, способствующие активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и повышению артериального давления (АД), при этом все изменения претерпевали обратное развитие после устранения ГУ.

Устойчивая ГУ выступает фактором риска развития или усиления фиброза почек при прогрессирующей ХБП, а также развития и прогрессирования почечной недостаточности. В эксперименте ГУ индуцировала АГ, гломерулярную гипертрофию/гипертензию, афферентный артериоларный склероз и макрофагальную инфильтрацию в нормальной почке, на основании чего был сделан вывод, что МК может рассматриваться не просто как маркер, а как причина заболевания почек. Повышенный уровень МК в сыворотке умеренно и независимо связан с повышенным риском развития мочекаменной болезни (МКБ) [13].

Доказано, что более высокая концентрация МК в сыворотке крови связана с гиперлипидемией, триглицеридемией, СД2 и метаболическим синдромом [14]. Инсулинорезистентность и повышенный уровень лептина могут быть связующим звеном между ожирением и ГУ [15]. Повышенный уровень МК может способствовать прогрессированию неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), усугублять окислительный стресс и воспалительный процесс в клетках печени. По данным метаанализа 13 исследований, ГУ была связана с повышенным риском развития НАЖБП в азиатских популяциях [16].

Имеются исследования, демонстрирующие, что ГУ сопровождается повышением продукции фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина (ИЛ) 6, ИЛ-8, микроРНК-155, локальной экспрессией моноцитарного хемотаксического белка 1 в почках и циклооксигеназы 2-го типа в кровеносных сосудах [17].

Особенность подагры заключается в отложении кристаллов моноурата натрия (МУН), а клинические проявления заболевания возникают из-за реакции на них иммунной системы. Взаимодействие кристаллов МУН с различными клетками сустава приводит к синтезу широкого спектра провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α , хемокины, метаболиты арахидоновой кислоты, супероксидные кислородные радикалы, протеиназы.

Современные визуализационные методы диагностики (УЗИ, двухэнергетическая компьютерная томография, ДЭКТ) продемонстрировали патофизиологическую связь между ГУ и отложением депозитов МУН в опорно-двигательном аппарате еще до дебюта суставного синдрома (рис. 1). В ряде случаев отложения МУН в виде видимых или выявленных при помощи визуализационных методов тофусов в области кожи, суставов, сухожилий при отсутствии артрита безболезненны и бессимптомны. В связи с этим выделяют две последовательные стадии БГУ: без депозитов МУН и с депозитами МУН. По имеющимся данным, субклинические отложения депозитов МУН в структурах опорно-двигательного аппарата, выявленные при УЗИ и ДЭКТ, наблюдались у 53,3% пациентов [18].

Если в случае диагностированной подагры УСТ является основным методом лечения, то относительно лечения БГУ в мировом научном сообществе не сформировалось единого мнения. По данным актуальных международных клинических рекомендаций препаратом первой линии для лечения ГУ является ингибитор ксантиноксидазы аллопуринол (Милурит[®], «ЭГИС») — единственный в Российской Федера-

Таблица 3. Медикаментозная терапия, получаемая пациентами исследуемой группы

Препарат или группа препаратов	Количество пациентов
Антиагреганты (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты)	203 (50,75%)
Антикоагулянты	17 (4,25%)
Диуретики	165 (41,25%)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	171 (42,75%)
Блокаторы рецепторов ангиотензина II типа (в том числе лозартан)	114 (28,5%)
Блокаторы кальциевых каналов	106 (26,5%)
β -адреноблокаторы	168 (42%)
Нитраты	18 (4,5%)
Антагонисты имидазолиновых рецепторов	20 (5%)
Метформин	54 (13,5%)
Другие пероральные сахароснижающие препараты	27 (6,75%)
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)	41 (10,25%)

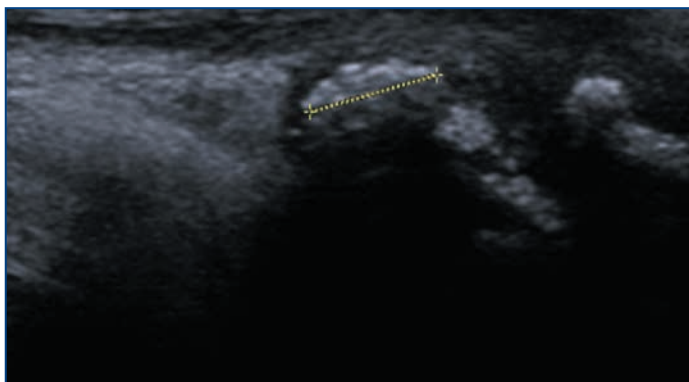


Рис. 1. Тофус в области первого плюснефалангового сустава правой стопы у пациента с БГУ, выявленный при УЗИ. Собственные данные

ции препарат, имеющий официальное показание «бессимптомная гиперурикемия». Важно, что именно с ингибированием ксантиноксидазы, возможно, связаны потенциальные нефро- и кардиопротективные эффекты препарата. Применение аллопуринола более предпочтительно по сравнению с фебуксостатом для пациентов с ССР, так как, по данным исследования CARES (Goutand Cardiovascular Morbidities), ССР (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний) на фоне приема фебуксостата в сравнении с аллопуринолом был выше [19].

По данным Японских национальных рекомендаций по ведению пациентов с подагрой и ГУ [8], при БГУ с уровнем МК не менее 9 мг/дл (535 мкмоль/л) медикаментозную терапию следует проводить, несмотря на улучшение образа жизни, кроме того, следует рассмотреть возможность медикаментозной терапии, когда уровень МК в сыворотке достигает 8 мг/дл (475 мкмоль/л) и более, если у пациента имеются сопутствующие заболевания: МКБ, ХБП, АГ, ИБС, СД2, метаболический синдром и т. д. По данным Португальских национальных рекомендаций по ведению пациентов с подагрой и ГУ [9], у пациентов с уровнем сывороточной МК не менее 9 мг/дл (535 мкмоль/л) фармакологическое лечение следует рассматривать после индивидуальной оценки соотношения риска и пользы, в частности при профилактике подагры. Международными экспертами [20] определены показания к проведению УСТ при БГУ: стойкие уровни МК выше 13 мг/дл (770 мкмоль/л) у мужчин и 10 мг/дл (600 мкмоль/л) у женщин (при этих значениях повышается риск нефротоксичности, а УСТ может минимизировать этот риск и замедлять прогрессирование заболеваний почек); экскреция МК почками, превышающая 1100 мг/сут (это связано с увеличением риска развития осадения МК в виде камней на 50%, который предотвращается посредством снижения ее экскреции почками до 800 мг/сут); подготовка пациента к лучевой или химиотерапии (профилактика нефропатии и других проявлений «синдрома лизиса опухоли»). С недавнего времени ESC (2018 г.) и РКО (2020 г.) рассматривают ГУ как один из факторов ССР, в связи с чем рекомендовано определение уровня МК у всех пациентов с АГ, а невыполнение данной рекомендации является дефектом оказания медицинской помощи [21]. Более того, в отношении пациентов с БГУ и высоким ССР РКО и ESC приняли консенсус, согласно которому рекомендовано проведение УСТ у данной группы пациентов [10]. Консенсус объединенной диабетической и эндо-

кринологической ассоциаций [22] рекомендует начинать УСТ при уровне МК 7,0–8,9 мг/дл только при наличии МКБ или ХБП III стадии и выше (расчетная СКФ (рСКФ) <60 мл/мин/1,73 м²). Коллектив авторов из Италии [23] предлагает выявлять людей с высоким риском прогрессирования ХБП путем анализа мочевого осадка (на предмет наличия кристаллов уратов), УЗИ опорно-двигательного аппарата (на предмет отложения кристаллов МУН), исследования скорости прогрессирования ХБП (рСКФ, протеинурия, уровень МК в сыворотке крови в течение 6 мес.). Целесообразно начинать УСТ у пациентов с выявляемыми уратами в осадке мочи, депозитами МУН в области опорно-двигательного аппарата и при прогрессировании ХБП.

В настоящее время имеются экспериментальные данные о роли аллопуринола в снижении риска сердечно-сосудистых, метаболических заболеваний и поражения почек у пациентов с БГУ. L.G. Sanchez-Lozada et al. [24] определили, что высокие уровни МК могут индуцировать сосудистое повреждение, которое можно устранить с помощью аллопуринола. В группе пациентов с СД2, получавших аллопуринол, наблюдалось значительное снижение уровня МК, ХС и липопротеинов низкой плотности, в группе без аллопуринола наблюдались явные тенденции к увеличению уровня МК и толщины комплекса интима-медиа (КИМ) сонной артерии. Уровни МК, триглицеридов, высокочувствительного С-реактивного белка, альбуминурии, креатинина, индекса инсулинорезистентности, систолического и диастолического АД и толщина КИМ сонной артерии в группе аллопуринола были ниже, а СКФ выше, чем в группе пациентов, не получающих аллопуринол. Более того, частота диабетической нефропатии была ниже в группе аллопуринола, а частота впервые возникшей АГ в группе аллопуринола демонстрировала тенденцию к снижению по сравнению с таковой в группе традиционного лечения (6,8% против 13,6%) [25]. Аллопуринол в высокой дозировке может вызывать регресс массы левого желудочка, поэтому данный препарат может быть полезен для уменьшения ССР у пациентов с СД2 и гипертрофией левого желудочка. Снижение уровня МК и ингибирование ксантиноксидазы посредством УСТ уменьшают концентрацию натрий-уретического пептида и способствуют улучшению функций почек. У пациентов с ХСН после терапии аллопуринолом (300 мг/сут) по сравнению с группой плацебо было выявлено улучшение пика кровотока в области предплечья и нижней конечности (обнаруженные при плетизмографии) на 24% и 23% соответственно [26]. Двадцать из 30 подростков с АГ, получающих аллопуринол, достигли нормального АД против 1 участника в группе плацебо, а средняя активность ренина снизилась с 1,9 нг/мл в час до 1,4 нг/мл в час [27]. Было показано, что терапия аллопуринолом может улучшать функцию эндотелия, увеличивать СКФ и снижать АД. Пациенты, получавшие аллопуринол, характеризовались более выраженным снижением систолического АД и уровня креатинина по сравнению с пациентами, не получавшими аллопуринол, независимо от антигипертензивной терапии [28]. Рандомизированное контролируемое исследование продемонстрировало эффективность аллопуринола в снижении СКФ у пациентов с ХБП с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м². Среди пациентов, которым был назначен аллопуринол, наблюдались более низкие уровни МК, средняя СКФ увеличилась на 3,3±1,2 мл/мин/1,73 м² в год, тогда как в группе плацебо показатель снизился на 1,3±0,6 мл/мин/1,73 м² [29]. Был показан положительный эффект трехмесячного лече-



Милурит®

У пациентов с гиперурикемией может продлить жизнь и улучшить ее качество^{1,2,3,4}



Гиперурикемия может увеличить риск СС заболеваний³, вызвать подагру, нефропатию, мочекаменную болезнь^{5,6}. Милурит снижает уровень мочевой кислоты через ингибирование ксантиноксидазы⁷.

Способствует снижению сердечно-сосудистого риска^{2,3,5}, увеличению интервалов между обострениями подагры, предотвращению камнеобразования в почках^{4,2,3}.



Сокращенная информация по медицинскому применению препарата Милурит®

РН: П N012684/01. **Торговое наименование:** Милурит®. **МНН:** аллопуринол. **Лекарственная форма:** таблетки. **Показания к применению:** *Взрослые:* все виды гиперурикемии, которые невозможно контролировать диетой, в том числе вторичная гиперурикемия различного происхождения, и клинические осложнения гиперурикемии, в частности, выраженная подагра, уратная нефропатия, а также растворение и предупреждение образования кристаллов мочевой кислоты (почечных камней); лечение рецидивирующих, смешанных кристаллов кальция оксалата, сопровождающихся гиперурикемией, если употребление различных жидкостей, соблюдение диеты и подобные меры не имеют эффекта. *Дети и подростки:* вторичная гиперурикемия различного происхождения; вызванная мочевой кислотой нефропатия при лечении лейкоза; врожденная ферментная недостаточность, синдром Леша-Нихана (полная или частичная недостаточность гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы) и недостаточность аденин-фосфорибозилтрансферазы. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ.** Гиперчувствительность к аллопуринолу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Печеночная недостаточность, хроническая почечная недостаточность (стадия азотемии), острый приступ подагры, детский возраст до 3-х лет (с учетом твердой лекарственной формы). Беременность и период грудного. Пациенты с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (в состав таблеток входит лактоза моногидрат – только для таблеток 100 мг. **С осторожностью.** Нарушения функции печени, гипотиреоз, сахарный диабет, артериальная гипертензия, первичный гемохроматоз, одновременный прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или диуретиков, детский возраст, пожилой возраст, нарушение функции почек. **Нарушения функции почек.** Клиренс креатинина (КК) >20 мл/мин – нормальная доза аллопуринола – 100–300 мг/сут, КК 10–20 мл/мин – 100–200 мг/сут, КК <10 мл/мин – 100 мг/сут или удлинение интервалов дозирования. При тяжелой почечной недостаточности рекомендуется применять аллопуринол в дозе ниже 100 мг в сутки, или использовать разовые дозы по 100 мг с интервалом более одного дня. Гемодиализ: если сеансы гемодиализа проводятся 2–3 раза в неделю, то прием 300–400 мг аллопуринола сразу после завершения сеанса гемодиализа (между сеансами гемодиализа препарат не принимается). **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Наблюдаемые в пострегистрационном периоде нежелательные реакции, связанные с терапией аллопуринолом, встречаются редко или очень редко. В общей популяции пациентов в большинстве случаев носят легкий характер. *Частые:* сыпь; повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ). *Нечастые:* реакции гиперчувствительности; тяжелые реакции гиперчувствительности, (в том числе синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)) Сопутствующий васкулит или реакции со стороны тканей могут иметь различные проявления, включая гепатит, поражение почек, острый холангит, ксантинные конкременты и, в очень редких случаях, судороги, рвота, тошнота, диарея; бессимптомное увеличение активности печеночных ферментов. **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** Описан случай приема внутрь аллопуринола в дозе до 22,5 г без нежелательных явлений. **Острый приступ подагры.** Если острый приступ подагры развивается на фоне терапии аллопуринолом, то прием препарата следует продолжить в той же дозе, а для лечения приступа необходимо назначить подходящий НПВП.

1. Chandrate P et al. "You want to get on with the rest of your life": a qualitative study of health-related quality of life in gout. Clin Rheumatol 2016 May;35(5):1197–205.
 2. Widecka K et al. Hyperuricemia and its treatment in patients with a high cardiovascular risk – experts opinion. Arterial Hypertens 2017, vol. 21, no. 1, pages: 10–17.
 3. Borghi C et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. Cardiology Journal 2018, Vol. 25, No. 5, 545–563.
 4. Shoji A et al. A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research) Vol. 51, No. 3, June 15, 2004, pp 321–325.
 5. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal (2018) 39, 3021–3104.
 6. Borghi C et al. Hyperuricemia: a novel old disorder-relationship and potential mechanisms in heart failure. Heart Fail Rev 2019 Nov 19.
 7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Милурит.

ML 15/04/2020 FEBRIMA

Надежный союзник в борьбе с гиперурикемией^{1,7}

Организация, принимающая претензии потребителей: 000 «ЭГИС-РУС»

121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8. Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, https://ru.egis.health/



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

ния аллопуринолом на рСКФ у пациентов с БГУ. Лечение аллопуринолом приводило к снижению систолического АД, эндотелиальной дисфункции, индекса инсулинорезистентности, концентрации МК и высокочувствительного С-реактивного белка, уровня инсулина натощак и к увеличению СКФ [30].

В комплексной терапии ГУ помимо медикаментозного лечения большое значение имеют выполнение пациентами рекомендаций по модификации образа жизни, нормализация массы тела, соблюдение низкопуриновой диеты, коррекция метаболических нарушений и повышение комплаентности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленной работе мы показали, что БГУ, метаболический синдром, ХБП и заболевания сердечно-сосудистой системы часто сочетаются. Имеются теоретические основания считать, что указанные состояния усугубляют течение друг друга. При этом УСТ получают только 36,8% пациентов с БГУ, а эффективную терапию — 20,4% из них, что свидетельствует о недостаточной информированности врачей и пациентов о негативной роли БГУ в формировании внесуставной патологии и о ее потенциально негативном влиянии на продолжительность и качество жизни. Полученные результаты могут свидетельствовать и об отсутствии единых подходов у медицинского сообщества к решению проблемы БГУ.

Рано начатая УСТ, в качестве которой наиболее часто применяется зарегистрированный по показанию «гиперурикемия» препарат аллопуринол (Милуриг®), может быть перспективным вариантом решения проблем, ассоциированных с БГУ. Следует отметить, что назначение УСТ не может быть достаточным без титрования дозы препарата до достижения нормоурикемии и без коррекции факторов ССР немедикаментозными методами.

Таким образом, необходимо дальнейшее изучение возможных механизмов развития ГУ, ассоциированных с ней коморбидных состояний и возможностей УСТ в коррекции указанных патологических состояний. Популяризация знаний о роли БГУ в развитии коморбидных состояний и возможностях их коррекции будет способствовать решению обозначенных проблем.

Благодарность

Редакция благодарит ООО «ЭГИС-РУС» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Литература

1. Yang W.X., Ma Y., Hou Y.L. et al. Prevalence of hyperuricemia and its correlation with serum lipids and blood glucose in physical examination population in 2015–2018: a retrospective study. *Clin Lab.* 2019;65(8). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2019.190338.
2. Chen-Xu M., Yokose C., Rai S.K. et al. Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the United States and decadal trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2016. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(6):991–999. DOI: 10.1002/art.40807.
3. Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014;10(1):153–159. [Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V. et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014;10(1):153–159 (in Russ.).]
4. Liu B., Wang T., Zhao H.N. et al. The prevalence of hyperuricemia in China: a meta-analysis. *BMC Public Health.* 2011;11:832. DOI: 10.1186/1471-2458-11-832.
5. Kim S.Y., Guevara J.P., Kim K.M. et al. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(2):170–180. DOI: 10.1002/acr.20065.

6. Holme I., Aastveit A.H., Hammar N. et al. Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417 734 men and women in the Apolipoprotein MOrtalityRISk study (AMORIS). *J Intern Med.* 2009;266(6):558–570. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2009.02133.x.
7. Stack A.G., Hanley A., Casserly L.F. et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. *QJM.* 2013;106(7):647–658. DOI: 10.1093/qjmed/hct083.
8. Yamanaka H. Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism. Japanese guideline for the management of hyperuricemia and gout: second edition. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2011;30(12):1018–1029. DOI: 10.1080/15257770.2011.596496.
9. Araujo F., Cordeiro I., Teixeira F. et al. Portuguese recommendations for the diagnosis and management of gout. *Acta Reumatol Port.* 2014;39(2):158–171. PMID: 24850289.
10. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А. и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. Системные гипертензии. 2019;16(4):8–21. [Chazova I.E., Zhernakova Ju.V., Kisliak O.A. et al. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment. *Systemic Hypertension.* 2019;16(4):8–21 (in Russ.).] DOI: 10.26442/2075082X.2019.4.190686.
11. Campion E.W., Glynn R.J., DeLabry L.O. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med.* 1987;82(3):421–426. DOI: 10.1016/0002-9343(87)90441-4.
12. Johnson R.J., Kang D.H., Feig D. et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension.* 2003;41(6):1183–1190. DOI: 10.1161/01.HYP.0000069700.62727.C5.
13. Яровой С.К., Максудов Р.Р. Нарушения обмена пуринов в практике врача-уролога. Экспериментальная и клиническая урология. 2013;(3):88–93. [Yarovo S.K., Maksudov R.R. Purine metabolism disturbances in the urological practice. *Experimental and clinical urology.* 2013;(3):88–93 (in Russ.).]
14. Lv Q., Meng X.F., He F.F. et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One.* 2013;8(2):e56864. DOI: 10.1371/journal.pone.0056864.
15. Bedir A., Topbas M., Tanyeri F. et al. Leptin might be a regulator of serum uric acid concentrations in humans. *Jpn Heart J.* 2003;44(4):527–536. DOI: 10.1536/jhj.44.527.
16. Gong S., Song J., Wang L. et al. Hyperuricemia and risk of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(2):132–138. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000507.
17. Estevez-Garcia I.O., Gallegos-Nava S., Vera-Perez E. et al. Levels of cytokines and microRNAs in individuals with asymptomatic hyperuricemia and ultrasonographic findings of gout: a bench-to-bedside approach. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(12):1814–1821. DOI: 10.1002/acr.23549.
18. Andres M., Bernal J.A., Arenas M.D., Pascual E. Synovial fluid leukocyte count in asymptomatic hyperuricaemia with crystal deposition: a proof-of-concept study. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(6):1104–1105. DOI: 10.1093/rheumatology/kez023.
19. White W.B., Saag K.G., Becker M.A. et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med.* 2018;378(13):1200–1210. DOI: 10.1056/NEJMoa1710895.
20. Brucato A., Cianci F., Carnovale C. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: A critical appraisal. *Eur J Intern Med.* 2020;74:8–17. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.01.001.
21. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6–31. [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. Diagnosis and treatment of arterial hypertension [Guidelines]. *Systemic Hypertension.* 2019;16(1):6–31 (in Russ.).] DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
22. Valsaraj R., Singh A.K., Gangopadhyay K.K. et al. Management of asymptomatic hyperuricemia: Integrated Diabetes & Endocrine Academy (IDEA) consensus statement. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(2):93–100. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.01.007.
23. Viggiano D., Gigliotti G., Vallone G. et al. Urate-lowering agents in asymptomatic hyperuricemia: role of urine sediment analysis and musculoskeletal ultrasound. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43(2):606–615. DOI: 10.1159/000489145.
24. Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Avila-Casado C. et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002;283(5):F1105–F1110. DOI: 10.1152/ajprenal.00170.2002.
25. Liu P., Chen Y., Wang B. et al. Allopurinol treatment improves renal function in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia: 3-year randomized parallel-controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83(4):475–482. DOI: 10.1111/cen.12673.
26. Doehner W., Schoene N., Rauchhaus M. et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation.* 2002;105(22):2619–2624. DOI: 10.1161/01.cir.0000017502.58595.e4.
27. Feig D.L., Soletsky B., Johnson R.J. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA.* 2008;300(8):924–932. DOI: 10.1001/jama.300.8.924.
28. Qu L.H., Jiang H., Chen J.H. Effect of uric acid-lowering therapy on blood pressure: systematic review and meta-analysis. *Ann Med.* 2017;49(2):142–156. DOI: 10.1080/07853890.2016.1243803.
29. Sezer S., Karakan S., Atesagaoglu B., Acar F.N. Allopurinol reduces cardiovascular risks and improves renal function in pre-dialysis chronic kidney disease patients with hyperuricemia. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014;25(2):316–320. DOI: 10.4103/1319-2442.128520.
30. Takir M., Kostek O., Ozkok A. et al. Lowering uric acid with allopurinol improves insulin resistance and systemic inflammation in asymptomatic hyperuricemia. *J Investig Med.* 2015;63(8):924–929. DOI: 10.1097/JIM.0000000000000242.

Эффективность и безопасность использования фенилбутазона для внутримышечного введения при остеоартрите коленного сустава

В.А. Нестеренко, д.м.н. А.Е. Каратеев, В.А. Зеленов, д.м.н. Е.Г. Зоткин

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

РЕЗЮМЕ

Введение: остеоартрит (ОА) является самым распространенным заболеванием среди суставных заболеваний человека. При ОА развивается хроническая боль в пораженных суставах и снижается качество жизни пациентов, приводя к значительным ограничениям в повседневной деятельности и потере трудоспособности. Один из ведущих методов лечения заключается в применении нестероидных противовоспалительных препаратов.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность внутримышечных инъекций фенилбутазона при ОА коленного сустава.

Материал и методы: в проспективное исследование включено 30 пациентов, из них 21 (70%) женщина (медиана возраста всех пациентов — 48 [35; 62] лет), с подтвержденным диагнозом ОА по данным рентгенологического обследования и с наличием активного синовита по результатам УЗИ. Все пациенты получали внутримышечные инъекции препарата АМБЕНИУМ® парентерал 2 мл с интервалом 7 дней. Критериями эффективности были динамика боли при движении (по 100 мм визуальной аналоговой шкале, ВАШ), функциональная способность (по опросникам HAQ-DI и KOOS), динамика ультразвуковых признаков воспаления в коленном суставе. Результаты лечения оценивали в ходе 5 последовательных визитов: до начала курса, после 2-го и 3-го введения (через 7±2 и 14±2 дня), через 28±2 и 56±2 дня после начала исследования.

Результаты исследования: на фоне лечения отмечалось значительное улучшение всех показателей боли и функции коленного сустава. Средняя выраженность боли по ВАШ исходно и к концу наблюдения составила 40 [30; 60] и 20 [0; 30] мм ($p=0,000008$), средние значения показателя по KOOS составили 59,6 [32,5; 73,6] и 72,7 [54,9; 87,4] балла ($p=0,009469$), по HAQ-DI — 1,1 [0,88; 1,75] и 1,0 [0,84; 1,3] балла ($p=0,07$). В результате проведенного лечения избыточное количество жидкости сохранилось только у 30% больных. Отмечено достоверное ($p<0,05$) уменьшение толщины синовиальной оболочки и количества жидкости в сумке. Серьезных нежелательных явлений не отмечено.

Заключение: инъекционная терапия препаратом АМБЕНИУМ® парентерал является эффективным методом купирования болевого синдрома при ОА коленного сустава и сопряжена с низким риском нежелательных явлений.

Ключевые слова: остеоартрит, коленный сустав, синовит, боль, нестероидные противовоспалительные препараты, фенилбутазон, парентеральное введение.

Для цитирования: Нестеренко В.А., Каратеев А.Е., Зеленов В.А., Зоткин Е.Г. Эффективность и безопасность использования фенилбутазона для внутримышечного введения при остеоартрите коленного сустава. РМЖ. 2021;6:63–66.

ABSTRACT

Efficacy and safety of phenylbutazone use intramuscularly in knee osteoarthritis

V.A. Nesterenko, A.E. Karateev, V.A. Zelenov, E.G. Zotkin

Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow

Background: osteoarthritis (OA) is the most common disease among joint diseases. In OA, there is developing chronic pain that decreases the life quality of patients, leading to significant limitations in daily activities and disability. One of the leading treatment methods is the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

Aim: to evaluate the efficacy and safety of phenylbutazone intramuscular injections in knee OA.

Patients and Methods: 30 patients participated in the prospective study, including 21 (70%) women (the median age of all patients was 48 [35; 62] years) with a confirmed diagnosis of OA according to X-ray examination data and the presence of active synovitis according to ultrasound results. All patients received intramuscular injections of AMBENIUM® parenteral 2 ml with an interval of 7 days. The efficacy criteria were the pain dynamics during movement (according to the 100 mm VAS) and functional status (according to the HAQ-DI and KOOS questionnaires), and the dynamics of ultrasound inflammatory indicators in the knee joint. The treatment results were assessed during 5 consecutive visits: before the start of the course, after the 2nd and 3rd administration (after 7±2 and 14±2 days), after 28±2 and 56±2 days after the start of the study.

Results: during treatment, there was a significant improvement in all indicators of pain and knee joint function. The average pain severity according to VAS at baseline and by the end of the follow-up was 40 [30; 60] and 20 [0; 30] mm ($p=0.000008$), respectively; the average values of the KOOS indicator were 59.6 [32.5; 73.6] and 72.7 [54.9; 87.4] points ($p=0.009469$), for HAQ-DI — 1.1 [0.88; 1.75] and 1.0 [0.84; 1.3] points ($p=0.07$). As a result of the treatment, the excess amount of fluid was preserved only in 30% of patients. There was a significant ($p<0.05$) decrease in the thickness of the synovial membrane and the amount of fluid in the bursa. No serious adverse events were observed.

Conclusion: injection therapy with AMBENIUM® parenteral is an effective method of relieving pain in knee OA and is associated with a low risk of adverse events.

Keywords: *osteoarthritis, knee joint, synovitis, pain, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, phenylbutazone, parenteral administration.*
For citation: *Nesterenko V.A., Karateev A.E., Zelenov V.A., Zotkin E.G. Efficacy and safety of phenylbutazone use intramuscularly in knee osteoarthritis. RMJ. 2021;6:63–66 (in Russ.).*

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) — одно из наиболее часто встречающихся заболеваний опорно-двигательного аппарата, которое является ведущей причиной инвалидизации людей старшего возраста. Вместе с тем в последние десятилетия наблюдается рост заболеваемости среди взрослого трудоспособного населения. На фоне длительно текущего болевого синдрома снижается качество жизни пациентов, может развиваться депрессия, другие коморбидные состояния [1–3]. Как показывают крупные эпидемиологические исследования, в Российской Федерации распространенность ОА составляет 11–13% среди взрослого населения [4, 5]. Частота симптоматического ОА коленного сустава достигает 25% в когорте лиц старше 65 лет [6].

Симптоматика ОА в дебюте ограничивается болью, иногда припуханием и тугоподвижностью пораженных суставов, на поздних стадиях формируется стойкое нарушение функции, что приводит к утрате работоспособности. Рентгенологически ОА проявляется уменьшением толщины суставного хряща, формированием субхондрального склероза и остеофитов по краям суставных поверхностей, при объективном обследовании выявляются признаки синовита, а на фоне длительно текущего воспалительного процесса развиваются гипертрофия синовиальной оболочки и деформация [7].

Современная концепция лечения ОА основывается на использовании лекарственной терапии, целью которой является подавление локального воспаления и замедление дегенерации суставного хряща. Также в комплексном лечении применяются немедикаментозные методы: физиотерапия, лечебная физкультура, снижение избыточной массы тела, предпринимаются попытки коррекции биомеханических нарушений [8].

В амбулаторной практике наиболее часто назначаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), способные за короткий промежуток времени снизить интенсивность боли и повысить качество жизни пациента. Однако для достижения максимального анальгетического эффекта требуется применение НПВП в максимальных терапевтических дозировках. При длительном использовании НПВП повышается риск возникновения нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (эрозии, язвы, кровотечения), сердечно-сосудистой системы (включая сосудистые катастрофы), системы гемостаза и др. [9].

В настоящее время наблюдается тенденция к более частому использованию парентеральных форм НПВП в связи с их более высокой биодоступностью, обеспечивающей ускоренное наступление анальгетического эффекта в сравнении с пероральными формами [10]. При этом сохраняют свою актуальность вопрос о безопасности применения НПВП в разных лекарственных формах [9].

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность внутримышечных инъекций препарата АМБЕНИУМ® парентерал (ООО «ТРИВИУМ–XXI») при ОА коленного сустава.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование включено 30 пациентов с ОА коленного сустава, из них 21 (70%) женщина. Медиана возраста пациентов составила 48 [35; 62] лет, медиана длительности заболевания — 5 [2; 10] лет. У 9 (30%) больных имелась коморбидная патология: артериальная гипертензия (55,5%), инфаркт миокарда в анамнезе (11,1%), аутоиммунный тиреоидит (11,1%), сахарный диабет (11,1%), язвенный анамнез (11,1%). До исследования 43,3% пациентов принимали НПВП с недостаточным анальгетическим эффектом.

Критерии включения в исследование:

- ♦ возраст от 25 до 75 лет;
- ♦ рентгенологически установленный диагноз ОА коленного сустава;
- ♦ воспалительный фенотип ОА коленного сустава, подтвержденный наличием выпота и/или утолщением синовиальной оболочки при УЗИ;
- ♦ выраженная боль в суставах (≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале, ВАШ) и/или необходимость в регулярном приеме НПВП;
- ♦ подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование:

- ♦ операции на исследуемом суставе;
- ♦ внутрисуставное введение глюкокортикостероидов или гиалуроновой кислоты в течение 6 нед. до начала исследования;
- ♦ инфекционный артрит или боли в коленном суставе, вызванные другими причинами (внутрисуставная опухоль, виллонодулярный синовит);
- ♦ тяжелые заболевания печени, почек, крови, сердечно-сосудистой системы, злокачественное новообразование, в т. ч. в анамнезе (давностью менее 5 лет), язва желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- ♦ участие в другом клиническом исследовании;
- ♦ плохое общее состояние или другие причины, по которым пациенту будет трудно совершать регулярные визиты в исследовательский центр;
- ♦ беременность или лактация;
- ♦ гиперчувствительность к компонентам препарата.

Для локального внутримышечного введения использовали препарат АМБЕНИУМ® парентерал (раствор для внутримышечного введения, содержащий фенилбутазон натрия 400 мг, в пересчете на фенилбутазон — 373,4 мг; лидокаина гидрохлорида моногидрат 4 мг, в пересчете на лидокаина гидрохлорид — 3,75 мг; вспомогательные вещества: пропиленгликоль, натрия гидроксид, вода для инъекций). Препарат вводили внутримышечно трижды с интервалом в 7 ± 2 дня.

Результаты лечения оценивали в ходе 5 последовательных визитов: до начала курса, после 2-го и 3-го введения (через 7 ± 2 и 14 ± 2 дня), через 28 ± 2 и 56 ± 2 дня после начала исследования. Критериями эффективности были уменьшение интенсивности боли по ВАШ, положительная динамика функциональной активности по опросникам HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index) и KOOS

(Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score), вербальная оценка эффекта от проводимой терапии пациентом (плохой, слабый, удовлетворительный, хороший, отличный), суточная потребность в приеме других НПВП. В день проведения процедуры пациенту запрещали прием НПВП.

Для математической обработки данных использовали программу Statistica 15.0 (StatSoft Inc., США). Количественные показатели представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей (Me [25p; 75p]), качественные параметры — в виде абсолютного и относительного (%) показателей. Для сравнения показателей использовали непараметрические критерии Манна — Уитни, χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На фоне терапии препаратом АМБЕНИУМ® парентерал интенсивность боли в целом по группе достоверно снизилась с 40 [30; 60] до 20 [0; 30] баллов ($p < 0,0001$), к концу исследования наблюдалось увеличение функциональных показателей по KOOS (табл. 1).

У всех пациентов к концу наблюдения отмечено уменьшение интенсивности боли. Полное купирование боли произошло у 33,3% (рис. 1) — эта категория пациентов представлена людьми моложе 45 лет, а классификационно ОА у них был вторичный (связанный с предшествующей травмой). Незначительная положительная динамика интенсивности боли (не более 10% от исходного уровня) наблюдалась у 4 пациентов с первичным ОА, эти пациенты были старше 65 лет (65, 71, 75 и 81 год).

В обследованной группе пациентов функциональные нарушения в повседневной жизни в среднем можно оценить как умеренные. При этом у 18% индекс HAQ-DI был более 1,1 балла, а у 12 пациентов зарегистрированы минимальные нарушения (менее 1,1 балла). В ходе исследования наблюдалась тенденция к восстановлению функций, обеспечивающих повседневную жизнедеятельность. У 13 (43,33%) пациентов отмечено полное восстановление основных функций жизнедеятельности согласно опроснику HAQ-DI.

Таблица 1. Динамика основных клинических показателей

Показатель	До лечения	После лечения	p
Боль в целевом коленном суставе по ВАШ, мм	40 [30; 60]	20 [0; 30]	0,001
KOOS, баллов	59,6 [32,5; 73,6]	72,7 [54,9; 87,4]	0,009
HAQ-DI, баллов	1,1 [0,88; 1,75]	1,0 [0,84; 1,3]	0,076

Таблица 2. Динамика ультразвуковых признаков воспаления при ОА коленного сустава

Показатель	До лечения	После лечения	p
Жидкость в коленном суставе по данным УЗИ, человек	30 (100%)	9 (30%)	0,001
Размер бурсита (верхний заворот), мм	7 [6; 8]	6 [5; 6]	0,009
Толщина синови, мм	3,5 [3; 4]	2 [2; 3]	0,001

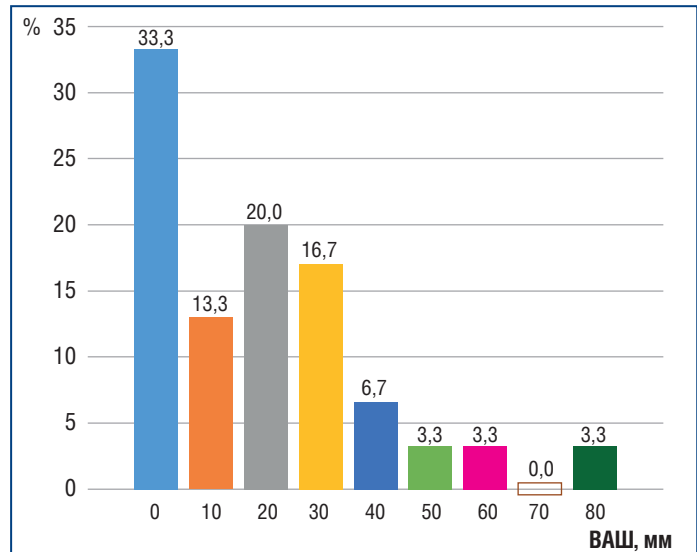


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от интенсивности боли к концу наблюдения

По данным УЗИ коленного сустава в динамике, внутримышечное введение исследуемого препарата оказало влияние на все признаки воспаления (табл. 2).

При включении в исследование у всех пациентов имелось утолщение синовиальной оболочки до 3 мм и более и/или наличие жидкости в супрапателлярной сумке. В результате проведенного лечения избыточное количество жидкости сохранилось только у 30% больных. Толщина синовиальной оболочки, а также количество жидкости в сумке достоверно уменьшились.

Все пациенты показали ответ на проводимую терапию. В совокупности остались удовлетворены результатами лечения 26 (86,6%) пациентов. Вербальную оценку «отлично», которая соответствовала полному восстановлению функции и купированию боли в целевом суставе, дали 7 (23,3%) пациентов, оценили эффект как хороший и удовлетворительный 10 (33,3%) и 9 (30%) пациентов соответственно. И только у 4 (13,3%) пациентов эффект от лечения оказался слабым.

Переносимость препарата АМБЕНИУМ® парентерал была хорошей. Не зафиксировано случаев серьезных нежелательных явлений (НЯ), потребовавших отмены дальнейших введений препарата. В зависимости от степени повышения уровня аланинаминотрансферазы (АлАТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) лекарственное повреждение печени классифицировали как гепатоцеллюлярное (цитолитическое), холестатическое или смешанное. У 3 (10%) пациентов на фоне терапии отмечено повышение уровня АлАТ не более чем в 2 раза от верхней границы нормы, и у 2 (6,7%) пациентов — повышение уровня ЩФ. Во всех случаях лекарственное поражение печени расценено как легкое, не требовавшее исключения пациентов из исследования.

Не было зарегистрировано ни одного случая гиперчувствительности, не наблюдалось покраснения или уплотнения мягких тканей в местах инъекций. На фоне снижения интенсивности болевого синдрома пациенты не нуждались в дополнительном приеме другого НПВП.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами данные свидетельствуют об эффективности внутримышечных инъекций препарата АМБЕНИУМ® парентерал при боли в области коленного сустава, связан-

ной с ОА. К концу наблюдения выраженность боли по ВАШ снизилась почти в 2 раза. При этом значительное улучшение отмечено уже через 2 нед. после начала терапии, а затем выраженность эффекта нарастала. Этот результат представляется особенно важным, поскольку ранее все больные уже получали консервативное лечение НПВП, которое не позволило добиться существенного улучшения состояния.

Наши данные подтверждают результаты серии исследований эффективности применения парентеральных форм НПВП, проведенных в нашей стране и за рубежом. В.Б. Василук и соавт. [10] сравнили эффективность внутримышечного введения фенилбутазона и диклофенака у пациентов с острой болью в нижней части спины. Среднее изменение интенсивности боли по ВАШ в группе фенилбутазона было статистически значимо ($p < 0,001$). В этой же группе отмечено меньшее (на 29%) число НЯ. В работе Р.М. Вроокс et al. [11] был проведен анализ эффективности различных доз фенилбутазона (300 и 50 мг). До начала исследования артикулярный индекс (АИ) составил $11,8 \pm 1,5$ в первой группе и $17,5 \pm 2,8$ — во второй ($p = 0,05$). Через 2 нед. наблюдения в обеих группах отмечено значительное снижение АИ до $2,3 \pm 0,1$ и $3,8 \pm 0,6$ соответственно, $p = 0,01$).

В 2018 г. М. Worboys et al. [12] указали на избыточные опасения в отношении НЯ при применении фенилбутазона. Высокая частота НЯ, включая тяжелые, больше зависела не от самого препарата, а от дозы и длительности его использования. В случае адекватного подбора дозировки и кратности введения фенилбутазон в качестве анальгетика, обеспечивающего кратковременный эффект, представляется вполне безопасным лекарственным средством, в т. ч. при наличии коморбидной патологии. Его применение не несет в себе чрезмерных рисков и может дать хорошие результаты.

В проведенном исследовании не было зафиксировано серьезных НЯ, которые могли бы стать причиной желудочно-кишечных кровотечений, нарушения функции печени и почек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно полученным данным применение инъекционной терапии препаратом АМБЕНИУМ® парентерал для купирования боли и воспаления при воспалительном фенотипе ОА коленного сустава оказало существенное положительное влияние на основные клинические показатели заболевания. АМБЕНИУМ® парентерал достоверно снижал выраженность боли и способствовал улучшению функции, а также хорошо переносился и крайне редко вызывал НЯ. Серьезных осложнений на фоне проводимой терапии не отмечалось. Для более детальной оценки и уточнения безопасности использования данного препарата необходимы более масштабные исследования.

Исследование проведено при поддержке компании ООО «ТРИВИУМ-XXI».

Конфликт интересов отсутствует.

Участие авторов: все авторы в одинаковом объеме принимали участие в анализе и интерпретации данных, редактировании черновых вариантов рукописи и утверждали окончательную версию статьи для публикации.

Литература

1. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Насонов Е.Л., ред. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Rheumatology. Clinical guidelines. Nasonov E.L., ed. M.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.).]
2. Grassel S., Muschter D. Recent advances in the treatment of osteoarthritis. F1000Res. 2020;9. F1000FacultyRev-325. DOI: 10.12688/f1000research.22115.1.
3. Hawker G.A. Osteoarthritis is a serious disease. Clin Exp Rheumatol. 2019;37 Suppl 120 (5): S3–S6. PMID: 31621562.
4. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):120–124. [Balabanova R.M., Erdes S.F. The incidence and prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012–2013. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(2):120–124 (in Russ.).] DOI: 10.14412/1995-4484-2015-124.
5. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Лиля А.М. и др. Оценка эффективности и безопасности гликозаминогликан-пептидного комплекса при лечении остеоартрита коленного сустава у больных с предшествующей неэффективностью пероральных медленно действующих противовоспалительных препаратов (многоцентровое открытое исследование ПРИМУЛА: Применение Румалона® при Исходно Малом Успехе в Лечение остеоАртрита). Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):22–27. [Karateev A.E., Alekseeva L.I., Lila A.M. et al. Evaluation of the efficacy and safety of a glycosaminoglycan-peptide complex in the treatment of knee osteoarthritis in patients with previous inefficiency of slow-release oral anti-inflammatory drugs (the multicenter open-label study PRIMULA: use of Rumalon® with initially small success in the treatment of osteoarthritis). Rheumatology Science and Practice. 2018;56(1):22–27 (in Russ.).] DOI: 10.14412/1995-4484-2018-22-27.
6. Pereira D., Peleteiro B., Araújo J. et al. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. Osteoarthritis Cartilage. 2011;19(11):1270–1285. DOI: 10.1016/j.joca.2011.08.009.
7. Derry S., Conaghan P., Da Silva J.A. et al. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2016;4(4): CD007400. DOI: 10.1002/14651858.CD007400.pub3.
8. Алексеева Л.И., Каратеев А.Е., Попкова Т.В. и др. Эффективность и безопасность длительного применения нимесулида у больных остеоартрозом: результаты 12-месячного открытого контролируемого исследования ДИНАМО (Длительное Использование Нимесулида при Артрозе Многофакторная Оценка). Научно-практическая ревматология. 2009;47(4):64–72. [Alekseeva L.I., Karateev A.E., Popkova T.V. et al. Efficacy and safety of nimesulide long term administration in patients with osteoarthritis: results of 12-months open controlled study DINAMO (long term administration of nimesulide in osteoarthritis multifactor assessment). Rheumatology Science and Practice. 2009;47(4):64–72 (in Russ.).] DOI: 10.14412/1995-4484-2009-1152.
9. Zhang S., Zhang Y., Liu P. et al. Efficacy and safety of etoricoxib compared with NSAIDs in acute gout: a systematic review and a meta-analysis. Clin Rheumatol. 2016;35(1):151–158. DOI: 10.1007/s10067-015-2991-1.
10. Василук В.Б., Фарапонова М.В., Сыраева Г.И. Выбор НПВП для лечения острой и хронической боли у пациентов с ревматоидным артритом на амбулаторно-поликлиническом этапе. РМЖ. 2020;12:30–34. [Vasilyuk V.B., Faraponova M.V., Syraeva G.I. Selection of NSAIDs for the treatment of acute and chronic pain in patients with rheumatoid arthritis at the outpatient stage. RMJ. 2020;12:30–34 (in Russ.).]
11. Brooks P.M., Walker J.J., Dick W.C. Phenylbutazone: a clinico-pharmacological study in rheumatoid arthritis. Br J Clin Pharmacol. 1975;2(5):437–442. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1975.tb00553.x.
12. Worboys M., Toon E. Phenylbutazone (Bute, PBZ, EPZ): one drug across two species. Hist Philos Life Sci. 2018 Mar 26;40 (2):27. DOI: 10.1007/s40656-018-0191-4.

**ТЕРАПИЯ
при острых
БОЛЕВЫХ
состояниях!**



ЭФФЕКТИВНЫЙ КОНТРОЛЬ ОСТРОЙ ИНТЕНСИВНОЙ БОЛИ

Единственный зарегистрированный в России раствор
для внутримышечного введения фенилбутазон + лидокаин*

- Новый препарат
- с усиленным обезболивающим
- и противовоспалительным
- эффектом

Васильев В. Б., Фаралопова М. В., Сыраева Г. И. Выбор НПВП для лечения острой и хронической боли у пациентов с ревматоидным артритом на амбулаторно-поликлиническом этапе. РМЖ. 2020; 12: 30–34
* по данным ГРЛС на август 2020 г.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата АМБЕНИУМ® парентерал

Фармакологические свойства Фармакодинамика

Фенилбутазон обладает противовоспалительным, анальгезирующим, жаропонижающим действием. Незабирательно ингибирует активность циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), нарушает метаболизм арахидоновой кислоты, уменьшает количество простагландинов в очаге воспаления. Противовоспалительное и анальгезирующее действие фенилбутазаона способствует уменьшению выраженности боли и воспалительного отека, утренней скованности, припухлости суставов, способствует увеличению объема движений. Урикозурическое действие фенилбутазаона связано со снижением тубулярной реабсорбции мочевой кислоты в почках.

Лидокаин гидрохлорид обладает местноанестезирующим действием, блокирует потенциалзависимые натриевые каналы, что препятствует генерации импульсов в окончаниях чувствительных нервов и проведению импульсов по нервным волокнам.

Показания к применению: симптоматическое лечение болевого синдрома и воспаления при обострении:

- анкилозирующего спондилита (болезнь Бехтерева);
- ревматоидного артрита;
- подагры.

Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования. На прогрессирование заболевания не влияет. Применение АМБЕНИУМ парентерал в основном должно производиться только в том случае, если другие терапевтические мероприятия, включая другие нестероидные противовоспалительные препараты, не оказали достаточного обезболивающего эффекта.

Противопоказания: гиперчувствительность к фенилбутазону, лидокаину, анестетикам амидного типа или вспомогательным компонентам препарата; тяжелые нарушения проводимости сердца, острый инфаркт миокарда в период после проведения аортокоронарного шунтирования; декомпенсированная сердечная недостаточность; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полиноза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП (в том числе в анамнезе); заболевания крови и системы свертывания (лейкопения, в том числе в анамнезе, тромбоцитопения, гемофилия); активные эрозивно-язвенные поражения желудка или двенадцатиперстной кишки, или язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенный колит, болезнь Крона;

желудочно-кишечное кровотечение, в т. ч. в анамнезе, спровоцированное приемом НПВП; внутричерепные кровотечения, острые нарушения мозгового кровообращения; почечная или печеночная недостаточность; подтвержденная гиперкалиемия; беременность, период грудного вскармливания, детский возраст (до 18 лет).

С осторожностью: заболевания печени в анамнезе, печеночная порфирия, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, значительное снижение объема циркулирующей крови. Следует избегать совместного применения с иными НПВП, в т. ч. ЦОГ-2 селективными.

Способ применения и дозы: для снижения риска развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом. Для лечения острых состояний или купирования обострения хронического заболевания препарат вводится однократно, медленно, глубоко в мышцу, в дозе 373,4 мг (2 мл). Суточная доза: 373,4 мг (2 мл). Не следует превышать указанную дозу. Данную лекарственную форму следует применять однократно. После введения препарата следует наблюдать пациента не менее 1 часа.

Побочные действия: со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота, диарея и кровотечения из желудочно-кишечного тракта, которые в некоторых случаях могут вызвать анемию; нечасто – повышение активности трансаминаз, холестатический синдром, гепатит. Со стороны нервной системы: нечасто – головная боль, возбуждение, раздражительность, бессонница, головокружение и усталость. Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – генерализованные и/или периферические отеки. Со стороны органов кровообращения: редко – анемия, лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения, агранулоцитоз. Аллергические реакции: часто – реакции гиперчувствительности; очень редко – опухание лица, языка и гортани. Отеки, одышка, учащенное сердцебиение, анафилактический шок. Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – снижение или повышение артериального давления. Со стороны дыхательной системы: редко – бронхоспастическая астма, отек легких. Со стороны кожных покровов и подожно-нижовой клетчатки: часто – кожная сыпь и зуд.

Одновременный прием фенилбутазаона и глюкокортикостероидов или нестероидных противовоспалительных средств и анальгетиков повышает риск возникновения побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта.

Форма выпуска: раствор для внутримышечного введения по 2 мл в ампулах. 1 или 3 ампулы.

Условия хранения: в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Срок годности: 3 года. Отпускается по рецепту.



Реклама

Подробную информацию о препарате АМБЕНИУМ® парентерал можно найти на сайте www.ambenium.ru

Производитель: ФКП «Армавирская биофабрика»
Владелец регистрационного удостоверения и организация, принимающая претензии от потребителей: ООО «Тривиум XXI»
Тел.: + 7 (495) 788-59-06; www.trivium21.ru

ТРИВИУМ XXI

Место и роль парентеральной формы хондроитина сульфата в терапии остеоартрита: мультидисциплинарный Консенсус

Профессор А.М. Лила^{1,2}, профессор О.Н. Ткачева³, профессор А.В. Наумов³, профессор Л.И. Алексеева¹, профессор А.Ю. Кочиш⁴, профессор Ю.В. Котовская³, профессор А.П. Рачин⁵, профессор И.В. Сарвилина⁶

¹ФГБНУ НИИ Ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

³ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

⁴ФГБУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург

⁵ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России, Москва

⁶ООО «МЦ «Новомедицина», Ростов-на-Дону

РЕЗЮМЕ

Представлен первый Консенсус, посвященный месту и роли парентеральной формы хондроитина сульфата (ХС) в терапии остеоартрита (ОА). Отмечено увеличение медико-социального бремени ОА во всех странах мира. Проведен анализ доказательной базы эффективности и безопасности применения ХС, в т. ч. у пациентов с коморбидными патологиями, вторичным ОА крупных суставов. В клинических разделах консенсуса обсуждается место парентеральной формы ХС в современных клинических рекомендациях по ведению пациентов с ОА, возможности применения ХС на этапах оказания травматологической и реабилитационной медицинской помощи пациентам с ОА, роль ХС в терапии ОА. Показано, что парентеральная форма ХС для внутримышечного и внутрисуставного введения (Хондрогард®) имеет ряд фармацевтических и клинических преимуществ, в связи с чем может быть рекомендована для стартового применения при обострениях хронической боли в суставах и спине при ОА, в т. ч. у коморбидных пациентов. Рекомендовано включение ХС для внутрисуставного и внутримышечного введения в схему терапии вторичных ОА крупных суставов конечностей (посттравматический и диспластический ОА) на этапах оказания травматологической и реабилитационной медицинской помощи.

Ключевые слова: остеоартрит, коморбидность, хондроитина сульфат, Хондрогард, астения, стандартизация, фармацевтическая субстанция, фармацевтический анализ.

Для цитирования: Лила А.М., Ткачева О.Н., Наумов А.В. и др. Место и роль парентеральной формы хондроитина сульфата в терапии остеоартрита: мультидисциплинарный консенсус. РМЖ. 2021;6:68–74.

ABSTRACT

Place and role of the parenteral form of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: multidisciplinary Consensus

A.M. Lila^{1,2}, O.N. Tkacheva³, A.V. Naumov³, L.I. Alekseeva¹, A.Yu. Kochish⁴, Yu.V. Kotovskaya³, A.P. Rachin⁵, I.V. Sarvilina⁶

¹Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

⁴Russian Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden, Saint-Petersburg

⁵National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology, Moscow

⁶Medical Center «Novomedicina» LLC, Rostov-on-Don

The article presents the first Consensus on the place and role of the parenteral form of chondroitin sulfate (CS) in the treatment of osteoarthritis (OA). An increase in the medical and social burden of OA was noted worldwide. The evidence base analysis on the efficacy and safety of its use was carried out in patients with comorbid pathologies and secondary OA of large joints. The clinical sections of the consensus discuss the place of the CS parenteral form in modern clinical recommendations for the patient management with OA, as well as the possibilities of using CS at the stages of providing traumatological and rehabilitative medical care to patients with OA, and the role of CS in the treatment of OA. It has been shown that the CS parenteral form for intramuscular and intra-articular administration (Chondroguard®) has a number of pharmaceutical and clinical benefits, and, therefore, can be recommended for initial use in exacerbations of chronic joint and back pain in OA, including in comorbid patients. It is recommended to include CS for intra-articular and intramuscular administration in the treatment regimen for secondary OA of large joints (post-traumatic and dysplastic OA) at the stages of providing traumatological and rehabilitative medical care.

Keywords: osteoarthritis, comorbidity, chondroitin sulfate, Chondroguard, asthenia, standardization, pharmaceutical substance, pharmaceutical analysis.

For citation: Lila A.M., Tkacheva O.N., Naumov A.V. et al. Place and role of the parenteral form of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: multidisciplinary Consensus. RMJ. 2021;6:68–74 (in Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

Экспертная группа представляет первый Консенсус, посвященный месту и роли парентеральной формы хондроитина сульфата (ХС) в терапии остеоартрита (ОА).

Цель первого мультидисциплинарного Консенсуса: всесторонне проанализировать медико-социальные, клинические и фармакотерапевтические аспекты применения парентеральной формы ХС в терапии ОА.

В Консенсусе отмечено увеличение медико-социального бремени ОА во всех странах мира. Клинические разделы Консенсуса посвящены месту парентеральной формы ХС в современных клинических рекомендациях по ведению пациентов с ОА, возможностям применения ХС при ОА различными специалистами, роли ХС в терапии ОА, анализу доказательной базы его эффективности и безопасности, в т. ч. у пациентов с коморбидными состояниями и при вторичных ОА крупных суставов.

В отдельных разделах суммированы материалы, иллюстрирующие преимущества парентерального пути введения ХС, его значимый анальгетический потенциал у пациентов с ОА при наличии абсолютных и относительных противопоказаний к применению нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), а также результаты фармацевтического анализа 6 парентеральных препаратов ХС, продемонстрировавшие важность стандартизации и фармацевтической экспертизы экстрактов ХС, входящих в состав лекарственных препаратов.

Показано, что парентеральная форма ХС для внутримышечного и внутрисуставного введения (Хондрогард®, ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия) имеет целый ряд фармацевтических (наименьшее содержание токсических микроэлементов и следовых количеств белка, необходимая молекулярно-весовая характеристика и количество сульфогрупп в экстракте, высокие значения соотношения Na:Cl) и клинических преимуществ, в связи с чем может быть рекомендована для стартового применения при хронической боли в суставах и спине при ОА, в т. ч. у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и заболеваниями почек. Отмечено, что эффективность препарата Хондрогард® отдельно подтверждена в собственном метаанализе клинических исследований.

Выявлено, что у пациентов старше 60 лет с болью в суставах и наличием противопоказаний к применению НПВП или старческой астенией для купирования боли и профилактики обострения болевого синдрома целесообразно применение ХС в парентеральной форме.

Рекомендовано включение ХС для внутрисуставного и внутримышечного введения в схему терапии вторичных ОА крупных суставов конечностей (посттравматического, диспластического и др.), в т. ч. на этапах реабилитации.

Среди методологических особенностей создания Консенсуса нам хотелось бы выделить его мультидисциплинарность: в состав экспертной группы, работавшей над созданием Консенсуса, были включены ревматологи, геронтологи, неврологи, клинические фармакологи, травматологи-ортопеды и реабилитологи.

Формат Консенсуса подразумевает компактное изложение. Приводимая библиография включает только ключевые работы последних лет соответствующего методологического качества. В соответствии с критериями доказательной медицины (evidence-based medicine) к анализу и обсуждению подвергались прежде всего рандомизированные клинические исследования (РКИ), обзоры и метаанализы.

По структуре Консенсуса сформировано краткое резюме, ключевые положения Консенсуса суммированы в заключениях. Особенность Консенсуса — детальный анализ перспектив применения парентеральной формы ХС по новым показаниям.

Для придания Консенсусу большей компактности эксперты достаточно часто использовали принятые в отече-

ственной и зарубежной научной литературе аббревиатуры. При первом использовании сокращения дается полная расшифровка терминов.

ОСТЕОАРТРИТ: МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЕ БРЕМЯ

ОА является самой частой патологией в структуре заболеваний костно-мышечной системы, одной из частых причин обращения за медицинской помощью, а среди пациентов старших возрастных групп — ведущей причиной госпитализации. В настоящее время распространенность ОА оценивается от 7,5% в молодом возрасте до 40% в возрасте старше 65 лет [1].

В соответствии с данными большинства эпидемиологических исследований последнего десятилетия, ОА наряду с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями наиболее часто встречается в структуре соматической коморбидности. По данным S. Swain et al. (2020), у лиц с ОА вероятность наличия какой-либо сопутствующей патологии в 1,2 раза выше, чем у лиц из контрольной группы без ОА, и в 2,5 раза выше вероятность наличия ≥ 3 сопутствующих заболеваний [2]. К сопутствующим заболеваниям с наибольшим увеличением риска относятся инсульт, язвенная болезнь, гипертоническая болезнь и депрессия [2].

Помимо известного влияния ОА на качество жизни в связи с нарушениями функции суставов и болевым синдромом в последние годы обсуждается вопрос существенного повышения риска развития старческой астении у данной категории пациентов, что приводит к формированию зависимости и потребности в посторонней помощи [3], а также к увеличению риска смерти у пациентов с клиническими симптомами ОА (отношение рисков [hazard ratio, HR] 1,37, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,22–1,54) [4].

Клинико-эпидемиологические работы последних лет четко обозначили медико-социальное значение проблемы ОА:

- 1) хроническая боль в суставах посредством симпатoadреналовых реакций и поддержания активности системного воспаления низкой интенсивности приводит к увеличению тяжести коморбидных заболеваний пациента (ССЗ, сахарного диабета [СД], хронической обструктивной болезни легких, старческой астении);
- 2) снижение функциональных возможностей суставов со временем служит причиной иммобилизации больных, что требует ежедневной помощи родственников и/или социальных служб в выполнении жизненно важных функций;
- 3) уменьшение ежедневной физической активности вследствие боли в спине и суставах и функциональных нарушений увеличивает декомпенсацию ССЗ (развитие застойных явлений) и не позволяет проводить реабилитационные мероприятия в полном объеме;
- 4) снижение постоянной физической активности у пожилых пациентов с ОА приводит также к ускорению развития у них остеопороза, что связано с уменьшением физиологических нагрузок на кости скелета;
- 5) отсутствие эффективного интегрального комплекса профилактических мероприятий при ОА у лиц пожилого возраста на поликлиническом, стационарном и санаторном этапах;

- 6) отсутствие требований к стандартизации проведения фармакологического анализа, анализа биоэквивалентности и терапевтической эквивалентности препаратов из группы хондропротекторов (ХП), включенных в международные и российские клинические рекомендации по ведению ОА, приводит к различиям в эффективности и безопасности различных ХП и к увеличению прямых и непрямых затрат на ведение пациентов с повышением нагрузки на бюджет здравоохранения;
- 7) в популяции ОА является главной и самой частой причиной низкого качества жизни, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста, а также причиной потери трудоспособности.

Таким образом, медико-социальное бремя ОА диктует необходимость разработки и внедрения в клиническую практику наиболее эффективных и безопасных методов терапии и профилактики.

ТЕРАПИЯ ОСТЕОАРТРИТА В СОВРЕМЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ

Современное научно-обоснованное лечение ОА основано на применении немедикаментозных и фармакологических методов, при необходимости рекомендуется хирургическое вмешательство. С точки зрения клинических рекомендаций профильных ассоциаций (OARSI, EULAR, ESCO, ACR, РАГГ, АРР) базисная терапия ОА включает модификацию факторов риска (снижение веса, повышение физической активности, коррекция кардиометаболических факторов риска и др.), структурированные комплексы лечебных упражнений, использование ортопедических приспособлений (ортезы, средства для ходьбы и пр.) и методы психотерапевтических воздействий, направленные на формирование позитивных копинг-стратегий.

Совет экспертов констатирует, что, несмотря на множество разработанных за последние десятилетия подходов к терапии ОА и болевого синдрома, рутинная клиническая практика в большинстве случаев ограничивается выбором НПВП и пероральных форм симптоматических медленнодействующих препаратов (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis [SYSADOA], которые в отечественной научной литературе получили название «симптоматических препаратов замедленного действия» [СПЗД]). Крайне ограниченно используются реабилитационные возможности и немедикаментозные методы лечения ОА, включая когнитивный тренинг, а отсутствие достаточной просветительской работы с пациентами влияет на их приверженность методам физической реабилитации.

Несмотря на наличие множества методов лечения, исходы для пациентов с ОА обычно не являются оптимальными, и пациенты остаются уязвимыми к клиническим последствиям заболевания, связанным с болью и физическим состоянием. Одной из причин неудач клинических испытаний лекарственных средств, предназначенных для модификации структурных изменений при ОА, является то, что сегодня не разработаны принципы стандартизации фармакологического анализа, анализа биоэквивалентности и терапевтической эквивалентности лекарственных средств для лечения ОА, в т. ч. СПЗД, стандартной и персонифицированной терапии с учетом имеющихся данных о фенотипах и молекулярных эндотипах ОА.

Эксперты утверждают, что только комплексная терапия, ориентированная на пациента с учетом индивидуальных особенностей течения ОА, позволит добиться высокой эффективности и безопасности лечения.

Среди обезболивающих интервенций с учетом действующих ограничений рекомендуется использование ацетаминофена, НПВП (местные и системные формы), внутрисуставное введение глюкокортикостероидов (по строгим показаниям и с ограничением кратности введения в один сустав до 2 инъекций на протяжении 6 мес.), применение гиалуроновой кислоты для внутрисуставных инъекций, фармацевтических субстанций ХС и глюкозамина сульфата (ГС) в парентеральных и пероральных лекарственных формах. При наличии клинической необходимости (паттерны нейропатической или дисфункциональной боли) показано назначение специфической терапии (габепентиноиды, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина).

Представленные методы и средства терапии ОА имеют надежный уровень доказательности и силу убедительности рекомендаций, что позволяет использовать их у пациентов с первичным и вторичным ОА.

Известно, что в мировой клинической практике ведения пациентов с ОА рутинно используются пероральные формы фармацевтических субстанций ХС и ГС. Данные средства относятся к группе SYSADOA, или СПЗД, поскольку их клинический эффект развивается через 8–12 нед. от начала применения.

В отечественной практике ведения пациентов с ОА часто используется парентеральная форма ХС. Фармакокинетические характеристики парентеральной формы ХС (большой объем распределения, длительный период полувыведения, большая площадь под фармакокинетической кривой «концентрация — время», длительная экскреция с мочой) свидетельствуют о высокой степени биодоступности препарата, что ускоряет время наступления обезболивающего эффекта: наблюдается в среднем через 3–4 нед. применения (25–30 инъекций) [5]. Более того, показано, что введение внутрисуставных инъекций отечественного препарата ХС Хондрогард® с первого дня терапии с последующим переходом на внутримышечный путь введения оказывает достоверно более выраженное анальгетическое действие в сравнении с анальгетическим эффектом, развивающимся после курсового введения внутримышечных инъекций препарата [6].

РОЛЬ ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТА В ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРИТА: МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ, ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ, КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ

За последние 20 лет экспериментальные исследования продемонстрировали фармакодинамические эффекты ХС: снижение активности ядерного фактора κВ (NF-κB), в т. ч. путем активации CD44 (интегральный клеточный гликопротеин, играющий важную роль в межклеточных взаимодействиях, клеточной адгезии и миграции); подавление синтеза провоспалительных цитокинов, матриксных металлопротеаз, альгогенов, индуцирование активности ингибитора фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и тромбоспондина-1; подавление синтеза провоспалительных цитокинов в хондроцитах, синовиоцитах, остеоцитах

и миоцитах, что уменьшает интенсивность воспаления в тканях сустава; снижение интенсивности ангиогенеза; замедление субхондральной резорбции и уменьшение апоптоза хондроцитов [7, 8]. На фоне приема ХС клинически отмечается уменьшение боли в суставах, улучшение их функции, снижение скорости прогрессирования ОА, уменьшение потребности в НПВП, купирование болевого синдрома, что позволяет отсрочить выполнение операций эндопротезирования крупных суставов конечностей.

Ингибирование ХС воспалительного сигнального пути ядерного фактора NF-κB уменьшает дистрофические изменения не только в хрящевой ткани [7], но и в мышцах [9]. Замедление апоптоза хондроцитов хрящевой ткани способствует сохранению объема хряща [8], а ингибирование NF-κB в мышечной ткани повышает дифференцировку миоцитов, способствуя увеличению массы и силы мышц [10]. Влияние сульфатированных полисахаридных молекул на миогенную дифференцировку изучается с конца прошлого века. Однако лишь исследования последних лет позволили установить, что молекулы ХС и ГС ускоряют и улучшают качество регенеративных процессов в тканях мышц и связок [11]. Результаты вышеперечисленных исследований позволяют предполагать дополнительные позитивные эффекты при назначении ХС пациентам с ОА и саркопенией и диктуют необходимость проведения клинических исследований эффективности и безопасности применения ХС у данного контингента больных.

В исследовании P. Melgar-Lesmes et al. (2016) продемонстрировали, что культуры коронарных эндотелиальных клеток и моноцитов в присутствии ХС секретируют меньше провоспалительных цитокинов ($p < 0,01$), что значительно сокращает атерогенез [12]. Данный результат является существенным положительным эффектом для коморбидных больных с ССЗ и ОА.

Помимо этого, продемонстрировано противоопухолевое действие ХС, которое распространяется на различные типы опухолевых клеток (глиома, рак толстой кишки, легких, молочной железы, яичников, предстательной железы, почек, мочевого пузыря и др.). ХС взаимодействует с рецептором CD44, способствуя снижению хронического воспаления, торможению пролиферации и стимулированию апоптоза опухолевых клеток. Молекулы ХС подавляют экспрессию VEGF и активность ММП, ингибируют активность каскада Wnt/β-катенин. Кроме того, влияя на инкапсуляцию опухолевых образований, молекулы ХС тормозят процесс метастазирования. Имеющиеся данные крупномасштабных клинических исследований указывают на перспективность применения ХС/ГС для долговременной профилактики опухолевых заболеваний [13].

ESCEO рекомендует длительное использование фармацевтических субстанций ХС при ОА коленного сустава [14]. Ранее исследователи провели целый ряд различных плацебо-контролируемых РКИ, наблюдательных программ, метаанализов и подтвердили эффективность ХС в терапии ОА [15–17].

За последние годы лекарственные препараты на основе фармакопейной субстанции ХС получили целый ряд надежных доказательств эффективности в крупных РКИ. Так, в метаанализе 3-х плацебо-контролируемых РКИ пероральной формы ХС ($n=1179$) продолжительностью 2 года было установлено существенное влияние ХС на снижение скорости сужения минимальной ширины су-

ставной щели в среднем на 0,13 мм (95% ДИ 0,06–0,19; $p=0,0002$) [16]. В 2015 г. систематический Кохрановский обзор [18] исследований с высоким уровнем доказательности продемонстрировал, что ХС статистически значительно превосходил плацебо по влиянию на боль в суставах при ОА. Авторы исследования The ChONDroitin versus CElexoxib versus Placebo Trial (CONCEPT) показали равную эффективность ХС в суточной дозе 800 мг и целекоксиба в дозе 200 мг/сут через 6 мес. приема препаратов при ОА коленных суставов по уменьшению боли и улучшению функции суставов [19].

По результатам недавно опубликованного метаанализа размер клинического эффекта ХС в отношении боли при ОА коленного сустава составлял -0,63 (95% ДИ -0,91, -0,35) при значительном уровне гетерогенности результата ($I^2=94%$) [20]. Авторы обосновывают гетерогенность результатов включенных РКИ неоднородностью происхождения субстанций ХС, входящих в состав исследуемых препаратов. Так, исследования с эффективности препаратов, содержащих фармакопейную субстанцию, демонстрируют более выраженную клиническую эффективность в отношении параметров боли при ОА. Аналогичный вывод сделали и другие авторы РКИ, проводившие подобные исследования [21]. В другом метаанализе тоже было продемонстрировано более значимое влияние препарата на основе фармакопейной субстанции ХС (ХС: -4,3; контроль: -1,4; $p=0,0349$) по сравнению с другими ХС-содержащими препаратами на функцию суставов пациентов с ОА, оцененную по функциональному индексу Лекена [22]. Полученные данные исследователи объясняют тем, что фармацевтическая субстанция ХС обладает высокой степенью очистки и проходит необходимые этапы стандартизации и фармацевтического анализа в отличие субстанций различного происхождения, содержащих ХС [23, 24].

Симптоматический эффект ХС оценивается обычно через 6 мес. приема препарата, также есть данные о сохранении более длительного эффекта. Так, Kahan et al. (2009) показали, что различия в уменьшении боли по визуальной аналоговой шкале у лиц с ОА коленных суставов, получавших ХС и плацебо, были статистически значимыми между исходным уровнем и уровнем, измеренными на 39-й неделе исследования ($p < 0,001$) [25]. Кроме этого, хорошо известно, что СПЗД обладают эффектом последствия, который может сохраняться в течение 2–3 мес., иногда и 4 мес. после прекращения приема препарата, поэтому в клинической практике для получения долгосрочного обезболивающего эффекта ХС и повышения комплаентности можно назначать курсовое применение препарата 1–2 раза в год. Но для получения структурно-модифицирующего эффекта длительность приема должна составлять не менее 2 лет, как показано в различных исследованиях, что обеспечивает замедление сужения суставной щели сустава, т. е. влияет на прогрессирование ОА коленного сустава [16].

Авторы нового системного метаанализа вновь продемонстрировали эффективность ХС в терапии боли при ОА. Как в отношении боли, так и в отношении функций суставов терапия ХС на протяжении 6 мес. оказалась наиболее эффективной интервенцией наряду с внутрисуставным введением стероидов, гиалуроновой кислоты и восполнением недостаточности или дефицита витамина D [26].

СОВРЕМЕННАЯ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПАРЕНТЕРАЛЬНОЙ ФОРМЫ ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТА В ТЕРАПИИ ОА

В настоящее время представлена большая доказательная база эффективности препарата Хондрогард®. Инъекционная форма ХС имеет целый ряд преимуществ для стартового применения при обострениях хронической боли в суставах и спине при ОА. Это обусловлено более высокой скоростью достижения его максимальной концентрации в крови, прямо пропорционально концентрации ХС в синовиальной жидкости.

Проведенный фармакологический анализ препарата Хондрогард® и фармацевтический анализ его субстанции (CS-Bioactive® «Биоиберика С.А.У.», Испания) позволили сформулировать детальные молекулярные механизмы действия препарата при ОА с указанием соответствующих точек приложения воздействия активной субстанции [27]. Авторы отметили, что высокое качество стандартизации ХС очень важно при использовании лекарственных препаратов, содержащих ХС, у пациентов с различными коморбидными патологиями, например при атеросклерозе, патологии почек [28, 29].

В исследовании клинической эффективности препарата Хондрогард® Г.И. Гулиева (2015) показала, что применение повторных курсов терапии препаратом Хондрогард® в течение 1 года обладает высокой эффективностью в отношении клинических симптомов и рентгенологических признаков ОА [30]. Достоверные клинические различия в долях больных с рентгенологическим прогрессированием ОА в основной группе пациентов, получавших курсы терапии препаратом Хондрогард® по 20 инъекций каждые 6 мес., и в контрольной группе в разные сроки наблюдения (через 6, 12, 18 мес.) свидетельствуют о влиянии данного препарата на прогрессирование ОА, выявлена прямая зависимость эффективности Хондрогарда® от длительности его применения и стадии ОА. Оптимальным является назначение данного препарата на ранних рентгенологических стадиях развития ОА.

Терапия ХС показана не только на ранних, но и на более поздних стадиях развития ОА. Особенно это надо учитывать при эндопротезировании, когда после замены имплантатом пораженного тазобедренного или коленного сустава на одной ноге в первые 3–6 мес. на крупные суставы контралатеральной нижней конечности ложится повышенная функциональная нагрузка.

В исследовании Л.И. Алексеевой и соавт. (2013) продемонстрирован достоверный симптоматический эффект при применении препарата Хондрогард® у пациентов с ОА: уменьшение боли, скованности и улучшение функциональных показателей суставов [31]. Авторы рекомендуют инъекционный курс ХС, содержащегося в препарате Хондрогард®, лицам, страдающим ОА, в качестве первого средства с более быстрым наступлением эффекта, с последующим продолжением терапии пероральной формой ХС.

По результатам проведенного открытого клинического исследования доказана эффективность терапии первичного ОА крупных суставов препаратом Хондрогард® в качестве препарата, модифицирующего симптомы ОА [32]. Хондрогард® оказывает выраженное анальгезирующее действие, позволяет расширять функциональные возможности и улучшать качество жизни пациентов с ОА. Препарат обладает хорошей переносимостью в терапевтических дозах, нежелательные лекарственные реакции незначительны и не потребовали отмены. Данный препарат отличается наи-

большим содержанием действующей субстанции (субстанция содержит 99,9% ХС на основе хрящей быка), которая имеет высокую степень очистки (наименьшие уровни содержания белка и токсических элементов), стандартизирована по распределению молекулярных масс ХС (15–17 кДа), сульфатированию ХС (60% хондроитин-4-сульфата и 30% хондроитин-6-сульфата) и показателю pH инъекционных растворов (высокое значение отношения Na:Cl) [33].

В клинических рекомендациях отмечен высокий уровень достоверности и убедительности рекомендаций применения ХС у пациентов с ОА (уровень убедительности рекомендации — А и уровень достоверности доказательств — 1). Важно также отметить, что в настоящее время препарат Хондрогард® — это единственное лекарственное средство из группы инъекционных SYSADOA в РФ, эффективность которого подтверждена собственным метаанализом. В данном метаанализе было показано, что внутримышечное применение препарата ХС с высокой степенью фармацевтической стандартизации (99,9% ХС) в составе комплексной терапии ОА способствует повышению эффективности терапии. При этом не происходит снижения безопасности терапии и не повышается риск появления побочных эффектов [22].

Следует отметить, что в современной отечественной научной литературе представлен целый ряд комплексных методик обезболивания неспецифической скелетно-мышечной патологии с использованием препарата Хондрогард®.

Исследователи показали, что внутрисуставное введение препарата Хондрогард® с последующим внутримышечным обладает достоверно большим анальгетическим эффектом в сравнении только с курсом внутримышечных инъекций данного препарата [6]. Авторы исследования отметили, что изучаемый препарат при любом способе введения (внутримышечный или комбинированный) быстро и эффективно уменьшает болевой синдром и скованность в суставах, улучшает функциональное состояние суставов и при этом остается безопасным лекарственным средством.

Другими авторами было показано, что комплексное использование низкоинтенсивного лазерного излучения и курса терапии препаратом Хондрогард® у пациентов с ОА и кардиоваскулярной патологией уменьшает болевой синдром в суставах, улучшает параметры АД, ЧСС в более короткие сроки, а также позволяет снизить курсовые дозы НПВП и минимизировать их побочные эффекты [34].

А.В. Наумов и соавт. (2018) показали большую эффективность интермиттирующей схемы терапии ХС (Хондрогард® 2,0 № 20 через день) и ГС (Сустагард Артро 3,0 № 20 через день) в сравнении с традиционным лечением НПВП (в режиме «по потребности») при рецидиве хронической боли в суставах и спине у коморбидных больных [35]. Более выраженное снижение степени функциональной недостаточности суставов и улучшение качества жизни пациентов позволяют рекомендовать широкое внедрение в клиническую практику данного метода для терапии рецидивов хронической боли.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ФОРМ ХС ПРИ НАЛИЧИИ АБСОЛЮТНЫХ И ОТНОСИТЕЛЬНЫХ ПРОТИВОПОКАЗАНИЙ К ПРИМЕНЕНИЮ НПВП

Ряд экспертов предполагает, что у пациентов с наличием абсолютных и относительных противопоказаний к применению НПВП актуальным является использование парентеральных форм препаратов из группы

симптоматических медленнодействующих средств для обезболивания при ОА. Аргументы приведены в 2 недавно опубликованных метаанализах эффективности обезболивания при использовании ХС [20, 26] и подтверждены данными метаанализа клинических исследований эффективности лечения ОА парентеральной формой ХС [22].

ПЕРВИЧНЫЙ И ВТОРИЧНЫЙ ОСТЕОАРТРИТ КРУПНЫХ СУСТАВОВ: АКТУАЛЬНЫЕ РЕЖИМЫ ПРИМЕНЕНИЯ ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТА

В зависимости от этиологических факторов выделяют первичный, или идиопатический, и вторичный ОА крупных суставов конечностей, например тазобедренного [36]. При этом, согласно Норвежскому регистру эндопротезирования крупных суставов конечностей, пациенты с первичным ОА тазобедренного сустава составляют абсолютное большинство (72,7%) среди лиц, подвергшихся артропластике тазобедренного сустава [37].

Необходимо отметить, что вторичный ОА, как правило, является механоиндуцированным и обычно обусловлен дисконгруэнтностью суставных поверхностей в результате врожденной дисплазии суставов (диспластический ОА) или последствий травм (посттравматический ОА, ПТОА) [38].

Лечение вторичных форм ОА имеет ряд особенностей и требует участия в лечебном процессе травматологов-ортопедов, так как устранить механические причины прогрессирования заболевания в таких случаях, как правило, можно лишь посредством хирургических операций.

Известно, что при ПТОА борьба с болевым синдромом и сохранение суставного хряща (предотвращение его дегенерации) являются важнейшими задачами лечения. При этом, в первую очередь, следует устранять посредством хирургических вмешательств механические причины прогрессирования ПТОА: проводить удаление инородных тел и спаек из полости сустава (дебридмент), шлифовку (шейвирование) поверхности суставного хряща, промывание сустава с удалением вредных продуктов воспаления (лаваж), восстановление конгруэнтности суставных поверхностей посредством остеотомий или моделирующих резекций.

Далее следует восстанавливать и защищать суставной хрящ посредством длительного курсового применения ХП, среди которых наибольшей доказательной базой эффективности обладает ХС. При этом важно использовать официально зарегистрированные фармакологические препараты, а не биологические добавки без доказательной базы клинической эффективности. Известно также, что даже зарегистрированные в РФ лекарственные средства могут различаться по содержанию ХС в десятки раз, о чем свидетельствует недавно проведенное специальное исследование. Авторы сравнительного исследования 6 препаратов ХС, присутствующих на фармацевтическом рынке РФ, убедительно показали, что наибольшим содержанием ХС, а также наименьшими включениями токсичных микроэлементов и нежелательных белков в сравниваемых лекарственных средствах отличается экстракт, полученный из трахеи быка, — отечественный препарат ХС Хондрогард® [33].

При вторичных формах ОА, в частности при ПТОА, целесообразно также отдавать предпочтение парентеральным формам ХС, которые можно вводить внутрисуставно и/или внутримышечно ввиду их большей эффективности. Кроме того, парентеральные формы ХС, безусловно, предпо-

лагают большую степень приверженности пациентов лечению по сравнению с пероральными его формами, особенно при их использовании пациентами пожилого возраста.

При ПТОА внутрисуставное введение ХП имеет важное значение, так как позволяет достигать наиболее высокой полезной его концентрации именно в полости пораженного сустава. Последующий переход на внутримышечные инъекции обеспечивает защиту суставного хряща не только в пораженном суставе, но и на контралатеральной нижней конечности, что особенно важно в первые 3–6 мес. после оперативного лечения и перераспределения функциональной нагрузки с прооперированной ноги на суставы контралатеральной нижней конечности.

С учетом сказанного отечественный парентеральный препарат ХС Хондрогард® имеет важные преимущества при лечении вторичных ОА крупных суставов конечностей (ПТОА, диспластического ОА) перед другими ХП и их формами, представленными на фармацевтическом рынке РФ.

ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТ В КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ В РФ

Клинические рекомендации «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста», одобренные научно-практическим советом Минздрава России, указывают на возможность использования ХС для лечения боли в суставах у пациентов старше 60 лет с уровнем убедительности рекомендации — А и уровнем достоверности доказательств — 1.

Целесообразность применения ХП при лечении пациентов с ОА отмечена также в проектах отечественных клинических рекомендаций «Коксартроз» и «Гонартроз», которые в настоящее время находятся на этапе экспертизы в Минздраве России. При этом необходимо применять в клинической практике, прежде всего, ХС, обладающий наиболее солидной доказательной базой эффективности при ОА. Подходы к лечению ОА у различных групп пациентов представлены в таблице 1.

Способ применения: препарат Хондрогард® назначают внутримышечно по 100 мг через день. При хорошей переносимости дозу увеличивают до 200 мг начиная с 4-й инъекции. Курс лечения — 25–30 инъекций. При необходимости через 6 мес. возможно проведение повторного курса лечения. При ОА крупных суставов возможно сочетание внутрисуставного и внутримышечного способов введения. Проводят до 5 внутрисуставных инъекций 200 мг с перерывом 3 дня между введениями и 16 внутримышечных инъекций с перерывом 1 день между введениями (через день). В зависимости от размера сустава в суставную полость можно ввести до 2 мл препарата Хондрогард® [39].

Выводы

Совет экспертов постановил:

1. Парентеральная форма ХС для внутримышечного введения (препарат Хондрогард®) имеет целый ряд фармацевтических (наименьшее содержание токсических микроэлементов и следовые количества белка, необходимая молекулярно-весовая характеристика и количество сульфогрупп в экстракте, высокие значения соотношения Na:Cl) и клинических преимуществ для стартового применения при обострениях хронической боли в суставах и спине при ОА,

Таблица 1. Подходы к лечению пациентов с остеоартритом и выбор лекарственных форм хондроитина сульфата

Пациенты с ОА без высокого СС риска, коморбидных состояний, рутинных сложностей для выполнения инъекций, не принимающие длительно пероральные формы ХС и/или ГС, и/или ГГ	Пациенты с ОА и высоким или очень высоким СС риском, ХБП при СКФ менее 30 мл/мин, перенесенными операциями на сосудах, старческой астенией	Пациенты с ОА и рутинными сложностями для выполнения в/м инъекций	Пациенты с ОА, длительно принимающие пероральные формы ХС и/или ГС, и/или ГГ
Немедикаментозные методы терапии (для всех пациентов с ОА): комплексы лечебных упражнений, ортопедические приспособления и средства для ходьбы, повышение активности, психотерапия (формирование позитивных копинг-стратегий)			
Для всех пациентов с ОА: 1. Оценить вероятность наличия нейропатической боли (при выявлении паттернов нейропатии назначить соответствующую терапию). 2. Оценить психогенный компонент боли, признаки центральной сенситизации, катастрофизацию боли (рассмотреть возможность назначения трициклических антидепрессантов или дулоксетина). 3. Рассмотреть необходимость консультации ортопеда (ПТОА, деформации суставов и пр.)			
Парентеральная форма ХС	Парентеральная форма ХС	<ul style="list-style-type: none"> Пероральная форма ХС или в комбинации с ГС или ГГ Рассмотреть возможность назначения местных или системных форм НПВП 	<ul style="list-style-type: none"> Парентеральная форма ХС Рассмотреть возможность назначения местных или системных форм НПВП
Курсовое назначение НПВП	<ol style="list-style-type: none"> При отсутствии синовита — в/с введение гиалуроновой кислоты При наличии синовита — в/с введение ГКС 	Курсовое назначение НПВП с учетом ограничений к их назначению	Курсовое назначение НПВП
<ol style="list-style-type: none"> При отсутствии синовита — в/с введение гиалуроновой кислоты При наличии синовита — в/с введение ГКС 	Консультация ортопеда	<ol style="list-style-type: none"> При отсутствии синовита — в/с введение гиалуроновой кислоты При наличии синовита — в/с введение ГКС 	<ol style="list-style-type: none"> При отсутствии синовита — в/с введение гиалуроновой кислоты При наличии синовита — в/с введение ГКС

Примечание. СС — сердечно-сосудистый, ОА - остеоартрит, ПТОА - посттравматический остеоартрит, ХБП - хроническая болезнь почек, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ГКС — глюкокортикостероиды, ХС — хондроитина сульфат, ГС - глюкозамина сульфат, ГГ - глюкозамина гидрохлорид, в/с — внутрисуставной, мл/мин — миллилитры в минуту.

- в т. ч. у пациентов с сопутствующей патологией (ССЗ, заболевания почек и пр.).
- Хондрогард® целесообразно использовать для лечения пациентов с ОА на всех стадиях развития этой патологии, но особенно важно применять его на ранних стадиях развития ОА и в первые 6 мес. после операций эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава с целью защиты суставного хряща в условиях повышенной функциональной нагрузки на суставы контралатеральной нижней конечности.
 - Клиническая эффективность и безопасность применения препарата Хондрогард®, предназначенного для парентерального введения (раствор для внутримышечного введения 100 мг/мл), подтверждены мета-анализом (уровень убедительности рекомендации — А, уровень достоверности доказательств — 1).
 - Парентеральная форма ХС (препарат Хондрогард®) показана к применению у пациентов с ОА, в т. ч. при наличии абсолютных и относительных противопоказаний к назначению НПВП.
 - У пациентов старше 60 лет с болью в суставах и противопоказаниями к применению НПВП или старческой астенией для купирования боли и профилактики обострения болевого синдрома целесообразно применение ХС в парентеральной форме (препарат Хондрогард®).
 - С учетом фармацевтической характеристики экстракта применение ХС в парентеральной форме для внутрисуставного и внутримышечного введения (препарат Хондрогард®) рекомендовано для лечения вторичных ОА крупных суставов конечностей (посттравматический и диспластический ОА) на этапах оказания травматологической и реабилитационной медицинской помощи.

Таким образом, представленные в настоящем мультисциплинарном Консенсусе экспертов результаты фармацевтических, доклинических и клинических исследований, описанных в релевантной научной литературе, позволяют заключить, что ХС в парентеральной лекарственной форме эффективен и безопасен для симптоматического и патогенетического лечения ОА. Согласованность научных оценок и длительный опыт клинического применения парентеральной формы ХС позволяют считать благоприятным соотношение возможной пользы и потенциального риска при клиническом применении данного лекарственного средства по зарегистрированным показаниям.

Благодарность

Редакция благодарит ЗАО «Фарм-Фирма «Сотекс» за помощь в обеспечении взаимодействия между авторами настоящей публикации.

Литература

- Salaffi F., Farah S., Di Carlo M. Frailty syndrome in rheumatoid arthritis and symptomatic osteoarthritis: an emerging concept in rheumatology. *Acta Biomed.* 2020;91(2):274–296. DOI: 10.23750/abm.v91i2.9094.
- Swain S., Sarmanova A., Coupland C. et al. Comorbidities in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(7):991–1000. DOI: 10.1002/acr.24008.
- Meessen J., Leichtenberg C., Tilbury C. et al. Frailty in end-stage hip or knee osteoarthritis: validation of the Groningen Frailty Indicator (GFI) questionnaire. *Rheumatol Int.* 2018;38(5):917–924. DOI: 10.1007/s00296-017-3868-1.
- Leyland K., Gates L., Sanchez-Santos M. et al. Knee osteoarthritis and time-to all-cause mortality in six community-based cohorts: an international meta-analysis of individual participant-level data. *Aging Clin Exp Res.* 2021;33:529–545. DOI: 10.1007/s40520-020-01762-2.
- Conte A., de Bernardi M., Palmieri L. et al. Metabolic fate of exogenous chondroitin sulfate in man. *Arzneim. — Forsch./Drug research.* 1991;41(II):7768–7772.

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

Кардиоваскулярная безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов

Профессор Н.В. Чичасова^{1,2}, профессор А.М. Лиля^{1,2}

¹ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена проблеме безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) с акцентом на нежелательных явлениях (НЯ) НПВП в отношении сердечно-сосудистой системы. Обсуждается связь данных НЯ с механизмом действия НПВП. Указано, что для профилактики НЯ необходимо оценивать факторы риска развития осложнений, связанных с приемом НПВП. Выделены факторы высокого и умеренного кардиоваскулярного риска. Обсуждаются сложность трактовки изменений со стороны сердечно-сосудистой системы в связи с высокой частотой коморбидных состояний при патологии опорно-двигательного аппарата, а также участие хронического воспаления в генезе атеросклероза и, как следствие, развития (или усугублению течения) сердечно-сосудистой патологии. Представлены данные по увеличению риска кардиоваскулярных осложнений по мере увеличения дозы селективных и неселективных НПВП. Отмечено, что потенциально опасными могут считаться только очень высокие дозы селективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ) 2 при длительном непрерывном приеме в группах риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Представлены данные масштабного когортного исследования по сравнению кардиоваскулярного риска на фоне приема селективных ингибиторов ЦОГ-2, согласно которым некоторое превосходство имеет мелоксикам. Высокая безопасность мелоксикама подтверждена данными метаанализов и систематических обзоров, в которых показано, что мелоксикам не ухудшает течение артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца, не усугубляет отеки, не увеличивает частоту инфаркта миокарда или тромботических явлений. Прием мелоксикама ассоциируется с незначительным увеличением комбинированного риска кардиоваскулярных осложнений (отношение рисков 1,14, 95% доверительный интервал 1,04–1,25), преимущественно его сосудистой составляющей, без повышения миокардиального и почечного риска. Отмечено, что одновременное назначение мелоксикама и ацетилсалициловой кислоты здоровым волонтерам не влияло на дезагрегантное действие последней.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП, мелоксикам, рофекоксиб, цецекоксиб, неселективные НПВП, кардиоваскулярная безопасность, риск, профилактика.

Для цитирования: Чичасова Н.В., Лиля А.М. Кардиоваскулярная безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов. РМЖ. 2021;6:75–80.

ABSTRACT

Cardiovascular safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs

N.V. Chichasova^{1,2}, A.M. Lila^{1,2}

¹Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

The article is devoted to the problem of the safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) with an emphasis on their adverse events (AEs) in relation to the cardiovascular system. The association of these AEs to the mechanism of action of NSAIDs was discussed. It was indicated that for the AEs prevention, it is necessary to assess the risk factors for the development of complications associated with NSAIDs use. Factors of high and moderate cardiovascular risk were identified. The article discusses the interpretation complexity of the changes in the cardiovascular system due to the high incidence of comorbid conditions in the pathology of the musculoskeletal system, as well as the involvement of chronic inflammation in the genesis of atherosclerosis and, as a result, cardiovascular pathology development (or aggravation of the course). Data on the increase in the risk of cardiovascular complications with dose increment of selective and non-selective NSAIDs were presented. It was noted that only very high doses of selective cyclooxygenase 2 (COX-2) inhibitors could be considered potentially dangerous in long-term continuous administration in groups with the risk of developing cardiovascular complications. The article also presents the data of a large-scale cohort study comparing cardiovascular risk during selective COX-2 inhibitors intake, according to which meloxicam has some superiority. The high safety of meloxicam was confirmed by the data of meta-analyses and systematic reviews, which showed that meloxicam did not worsen the course of arterial hypertension and coronary heart disease, did not aggravate edema, did not increase the incidence of myocardial infarction or thrombotic events. Meloxicam intake is associated with a slight increase in the combined risk of cardiovascular complications (risk ratio — 1.14, 95% confidence interval 1.04–1.25), mainly its vascular component, without increasing myocardial and renal risk. It was noted that the simultaneous administration of meloxicam and acetylsalicylic acid to healthy volunteers did not affect the disaggregation effect of the latter.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs, meloxicam, rofecoxib, celecoxib, non-selective NSAIDs, cardiovascular safety, risk, prevention.

For citation: Chichasova N.V., Lila A.M. Cardiovascular safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. RMJ. 2021;6:75–80 (in Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — лекарственные средства, которые чрезвычайно часто назначают врачи различных специальностей, преимущественно терапевты, неврологи, ревматологи, ревматологи-ортопеды. Основные эффекты НПВП — жаропонижающий, анальгетический и противовоспалительный — позволяют назначать их с анальгетической целью (при зубной, головной боли), а также как жаропонижающее средство (при простудах, респираторных заболеваниях). Чаще всего используется противовоспалительное действие НПВП при ревматологических заболеваниях, распространенность которых в популяции высока: миллионы людей страдают от болей в суставах и позвоночнике при ревматоидном артрите (РА), спондилоартропатиях и остеоартрите (ОА) — наиболее частых артрологических заболеваниях [1]. Кроме того, боли в периартикулярных тканях и мышцах сопровождают многие заболевания либо возникают как самостоятельное страдание. Следует отметить, что НПВП эффективны в отношении ноцицептивной боли, а при многих заболеваниях ревматологического профиля боль формируется за счет разных механизмов и нередко включает невропатический компонент [2]. По данным Е.С. Филатовой и соавт. [2], у 43% больных РА, 37% больных ОА и 19% больных анкилозирующим спондилитом имеется компонент нейропатической боли. В таких случаях болеутоляющий эффект НПВП недостаточен, что вызывает желание повысить дозу препарата либо остановить выбор на неселективных ингибиторах циклооксигеназы (ЦОГ), которые несут повышенный риск развития осложнений. Оценка характера боли и выявление дескрипторов нейропатической боли (ощущение как при ударе током, парестезии, онемение и др.) необходимы для проведения адекватной (если необходимо, и комбинированной) терапии. Тем не менее практически все больные ревматологического профиля принимают НПВП, и притом длительно — в течение недель, месяцев и лет [3]. В связи с этим безопасность НПВП так широко обсуждается в литературе.

ПЕРЕНОСИМОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ НПВП

Те НПВП, которые используются в настоящее время в клинической практике, обладают примерно равным анальгетическим и противовоспалительным эффектом. Это продемонстрировано в большом количестве систематических обзоров и метаанализов [4–6]. Однако переносимость препаратов различной химической структуры и с различным механизмом действия существенно различается.

Серьезные побочные эффекты НПВП хорошо изучены и в значительной степени связаны с их механизмом действия [7]. Обширные фармакоэпидемиологические исследования и метаанализы задокументировали серьезные осложнения в отношении слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [8, 9] и сердечно-сосудистой системы [10–15]. Эти исследования позволили в какой-то степени оценить риск развития нежелательных явлений (НЯ) при применении тех или иных препаратов этого большого класса лекарственных средств [16]. В настоящее время стало очевидно, что основным способом профилактики НЯ, связанных с приемом НПВП, является оценка факторов риска их развития у каждого индивидуума (табл. 1) [17].

Таблица 1. Основные факторы риска развития НЯ на фоне приема НПВП

Риск	Желудочно-кишечный риск	Кардиоваскулярный риск
Высокий	<ul style="list-style-type: none"> • Язвенный анамнез. • Желудочно-кишечное кровотечение или перфорация ЖКТ в анамнезе. • Прием низких доз АСК (<250 мг/сут), иных антитромботических средств и/или антикоагулянтов 	Без подсчета SCORE: <ul style="list-style-type: none"> • ИБС. • ИМ в анамнезе. • Ишемический инсульт или ишемическая транзиторная атака в анамнезе. • Хроническая сердечная недостаточность. • Сахарный диабет 2 типа. • Хроническая болезнь почек С подсчетом SCORE: >5%
Умеренный	<ul style="list-style-type: none"> • Возраст >65 лет. • Диспепсия. • Курение. • Прием глюкокортикостероидов. • Инфицированность <i>Helicobacter pylori</i> 	SCORE 1–4%
Низкий	Отсутствие желудочно-кишечных факторов риска	SCORE <1% и отсутствие каких-либо ССЗ

Примечание. ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, АСК — ацетилсалициловая кислота, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) — Шкала оценки риска сердечно-сосудистых событий в ближайшие 10 лет.

Однако оценка развития осложнений со стороны ЖКТ или сердечно-сосудистой системы существенно различается. Понятие «НПВП-гастропатия» обозначает повреждение различных отделов ЖКТ в связи с повреждающим влиянием НПВП. И основным фактором риска развития повреждения ЖКТ на фоне применения НПВП является язвенная болезнь в анамнезе, что в среднем при болезнях опорно-двигательного аппарата встречается в 5–15% случаев [18]. Риск развития кардиоваскулярных (КВ) НЯ оценивать сложнее, так как хроническое воспаление само по себе служит важным фактором риска повреждения сосудов с развитием атеросклероза и связанного с ним риска развития острых состояний: ИМ, инсульта, смерти [19–21]. Так, анализ базы данных первичной медицинской помощи в Англии на 1 475 762 человека показал, что более 50% преждевременных смертей при РА связано именно с риском развития ССЗ, что лишь частично объясняется традиционными факторами риска ССЗ [22].

Кроме того, в структуре коморбидности практически при всех хронических заболеваниях суставов ведущее место занимают именно заболевания сердечно-сосудистой системы [23, 24].

Степень повреждения ЖКТ можно снизить совместным назначением НПВП и ингибиторов протонной помпы [25]. В то же время нет убедительных доказательств того, что низкие дозы АСК снижают КВ-риск НПВП [26, 27]. Имеются данные, что сочетанный прием НПВП и низких доз АСК уменьшает риск КВ-осложнений [28] (хотя может увеличиться риск повреждения слизистой ЖКТ), что приводит к снижению частоты развития ИМ и инсульта примерно на 25% [29]. При этом известно, что ряд НПВП при одновременном с АСК назначении могут уменьшить ее кардиопр-

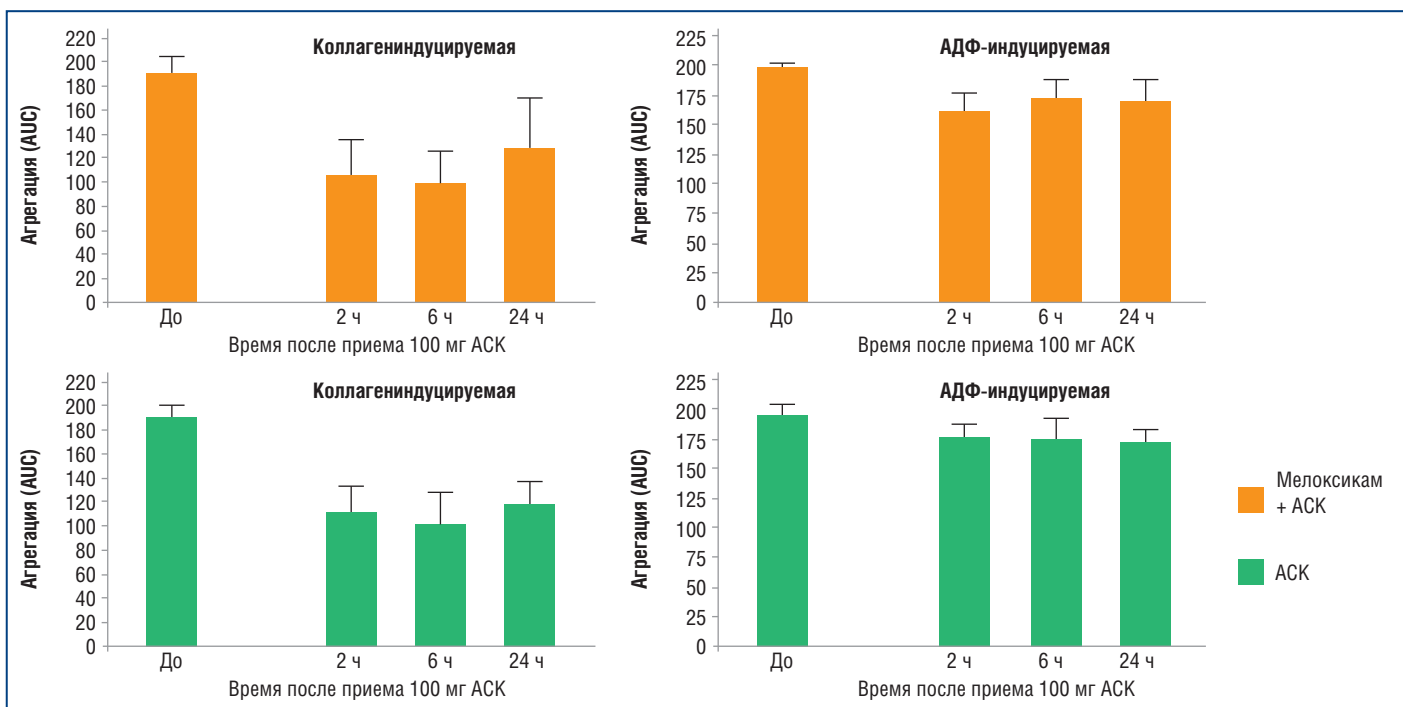


Рис. 1. Сравнение влияния комбинации мелоксикам + АСК и АСК на коллаген- и АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов

тективные свойства. В основном это касается неселективных НПВП, ингибирующих ЦОГ-1 [17], в первую очередь ибупрофена. В связи с этим при необходимости одновременного назначения НПВП и АСК желательно принимать эти средства с интервалом в несколько часов. Отсутствие у селективных НПВП значимого подавления активности ЦОГ-1 и конкуренции с антитромботическим действием низких доз АСК позволяет рекомендовать именно эту группу препаратов для лечения больных с сопутствующими ССЗ. Целесообразность такого выбора показана и для коксибов [30], и для мелоксикама [31]. Было проведено специальное исследование влияния мелоксикама на дезагрегантные свойства АСК при одновременном их назначении здоровым добровольцам. По результатам этого исследования был сделан вывод, что такая комбинация не влияет на дезагрегантное действие АСК (рис. 1) [31].

При ведении пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий у врачей есть выбор: не назначать НПВП или рекомендовать препарат с более низким риском. Следует подчеркнуть, что данные, касающиеся связи между приемом НПВП и риском КВ-осложнений, весьма противоречивы [32]. Увеличение частоты НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы связывали с механизмом действия селективных НПВП — преимущественным подавлением ЦОГ-2 с нарушением баланса между антитромботическим и вазодилатирующим действием простагландина PGI₂ (простаглицлина) и тромбоксана A₂, вызывающего адгезию и агрегацию тромбоцитов (рис. 2). Однако, как показали результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и наблюдательных когортных исследований, и неселективные, и селективные НПВП могут увеличивать риск КВ НЯ [34–36].

Неселективные НПВП, блокируя ЦОГ-1, способствуют дестабилизации течения артериальной гипертензии (АГ), могут приводить к задержке жидкости за счет повреждения интерстиция почек и снижению эффективности антигипер-

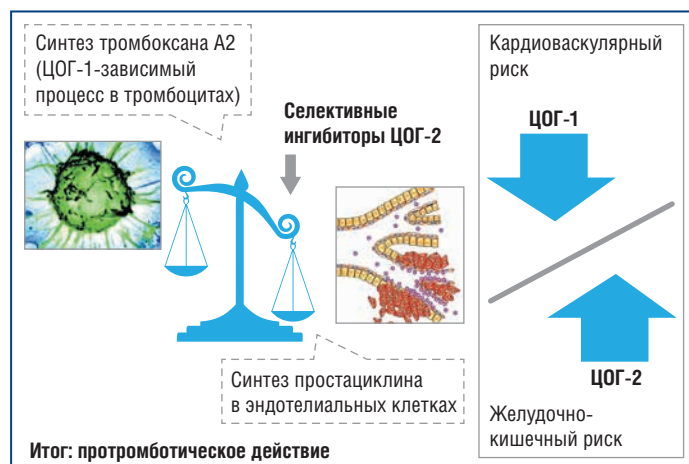


Рис. 2. Влияние НПВП на сердечно-сосудистую систему [33]

тензивных препаратов [37]. Следовательно, больным с сопутствующей АГ при назначении НПВП следует рекомендовать тщательный мониторинг артериального давления, при повышенной опасности развития тромбозов (особенно при наличии их в анамнезе) необходимо дополнять лечение дезагрегантами. Следует стремиться использовать минимальные эффективные дозы НПВП, поскольку прием высоких доз ассоциируется с увеличением риска КВ-осложнений (табл. 2) [33].

Настороженное отношение к селективным ингибиторам ЦОГ-2 возникло после публикации исследования VIGOR [38]: при лечении больных РА назначение рофекоксиба приводило к достоверно большей частоте развития ИМ, чем у больных, получавших напроксен. Далее сходные данные были получены в поисковом исследовании возможного использования целекоксиба в очень высоких дозах (до 800 мг/сут) в профилактике колоректаль-

ного рака [39]. Было даже высказано предположение, что КВ-осложнения — это эффекты селективных ингибиторов ЦОГ-2 как класса препаратов в целом. Однако это предположение не нашло подтверждения в дальнейших исследованиях, где целекоксиб также назначался в высоких дозах для профилактики семейного аденоматозного полипоза [40] и болезни Альцгеймера [41] и где не зарегистрировано достоверного увеличения частоты развития нежелательных КВ-событий при использовании целекоксиба в сравнении с плацебо или в сравнении с плацебо и напроксеном [41]. Более того, на фоне применения напроксена в низкой суточной дозе (440 мг) риск нежелательных КВ-событий увеличивался в 2 раза.

При всей ценности данных, полученных в РКИ, необходимо учитывать, что отбор больных для таких исследований определяется протоколом, ограничивающим включение пациентов с рядом сопутствующих заболеваний. Таким образом, больные в РКИ и больные в реальной клинической практике отличаются. Наиболее убедительные данные, дающие врачам ориентир в назначении НПВП, можно получить из когортных наблюдательных исследований.

В одно из таких сравнительных когортных исследований вошло 51 813 пациентов. Целью исследования было сравнить частоту тромботических осложнений на фоне лечения мелоксикамом (19 087 больных), рофекоксибом (15 268 больных) [42] и целекоксибом (17 458 больных) [43]. Статистический анализ проводился со стратификацией больных по полу и возрасту. Было показано, что в сравнении с мелоксикамом более высокий риск цереброваскулярных осложнений был при применении рофекоксиба (относительный риск (ОР) 1,68, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,15–1,46) и целекоксиба (ОР 1,66, 95% ДИ 1,10–2,51). Различий по тромбозам осложнениям при использовании любого из этих трех препаратов получено не было. Прием мелоксикама или целекоксиба также не характеризовался различиями в развитии КВ-событий и периферических тромбозов.

Метаанализ данных 35 исследований (27 039 больных) подтвердил высокую безопасность мелоксикама в сравнении с неселективными НПВП или плацебо в отношении ЖКТ [44]. При оценке риска острого ИМ, застойной сердечной недостаточности, отеков и АГ у 27 039 больных с сопутствующими ССЗ на фоне приема мелоксикама в дозах 7,5–30 мг/сут (n=15 071), неселективных НПВП (11 087 пациентов получали диклофенак 100–150 мг/сут, напроксен 500–750 мг/сут, пироксикам 20 мг/сут) и плацебо (n=736) [45] было продемонстрировано, что и в такой когорте больных мелоксикам не оказывает отрицательного влияния на течение АГ, выраженность периферических отеков и не ведет к увеличению частоты ИМ или тромбозов (табл. 3). Такие же данные получены в более позднем систематическом обзоре 19 исследований: мелоксикам продемонстрировал низкое увеличение комбинированного риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (ОР 1,14, 95% ДИ 1,04–1,25), поскольку он не повышал миокардиальный (ОР 1,13, 95% ДИ 0,98–1,32) или почечный (ОР 0,99, 95% ДИ 0,72–1,35) риски [46]. По сравнению с мелоксикамом комбинированный КВ-риск возрастал максимально при использовании рофекоксиба и минимально — при использовании ибупрофена [46].

Интересны результаты рандомизированного проспективного исследования по сравнению стандартной терапии

Таблица 2. Связь между применением НПВП и КВ-смертью или ИМ у здоровых людей (1 028 427 жителей Дании)

Дозы препарата	Диклофенак	Рофекоксиб	Целекоксиб
Низкие	×1,5	×2,2	×2,0
Умеренные	-	×2,0	×1,6
Высокие	×2,0	×5,6	×4,2

Примечание. Численно показано увеличение риска смерти или ИМ по сравнению со здоровыми людьми, не использующими НПВП. Проверка указывает на отсутствие ассоциации дозы и риска.

Таблица 3. Кардиоваскулярные и ренальные НЯ [44]

НЯ	Мелоксикам (n=15 071)	Неселективные НПВП (n=11 078)	Плацебо (n=736)
Пациенто-лет	3129	1202	113
ИМ	18/0,58	8/0,67	2/1,8
Сердечная недостаточность	15/0,48	7/0,58	0/0
Периферические отеки	98/3,13	79/6,57	1/0,82
АГ	82/2,62	32/2,66	5/4,42
Ухудшение течения АГ	25/0,8	15/2,25	2/1,77

Примечание. Через косую представлено абсолютное число НЯ и число НЯ на 100 пациенто-лет.

нестабильной стенокардии без изменения сегмента ST (гепарин, АСК — 1-я группа, n=60) и терапии гепарином, АСК с добавлением мелоксикама 15 мг внутривенно с переходом на пероральную форму (2-я группа, n=60). Использование комбинации с мелоксикамом привело к достоверно (p=0,007) более низкой частоте рецидивов стенокардии и развития ИМ — 15% против 38,3% при стандартной терапии гепарином и АСК [47].

Изучена связь приема НПВП с развитием венозных тромбозов (ВТ). В исследование включено 4020 больных ОА с ВТ и 20 059 больных без ВТ (группа контроля, сопоставимая по полу и возрасту) [48]. Наиболее высокий риск развития ВТ отмечен при приеме диклофенака (отношение шансов (ОШ) 1,63, 95% ДИ 1,53–1,74), несколько меньше — при приеме ибупрофена (ОШ 1,49, 95% ДИ 1,38–1,62) и еще ниже — при приеме мелоксикама (ОШ 1,49, 95% ДИ 1,11–1,50) и целекоксиба (ОШ 1,30, 95% ДИ 1,11–1,51). Повышения риска развития ВТ при приеме напроксена не отмечено.

Многоцентровое исследование по оценке риска развития острого ИМ при назначении различных (селективных и неселективных) НПВП (препарат сравнения диклофенак, риск для которого принимался за 1,0) было проведено в популяциях трех стран (Великобритании, Канады и США) [49]. Всего проанализировано 60 473 случая лечения НПВП и 248 768 случаев контроля. Во всех трех когортах больных риск ИМ при использовании мелоксикама был ниже 1,0 и колебался от 0,46 до 0,81. Целекоксиб не показал значимого увеличения риска развития ИМ по сравнению с диклофенаком, а прием рофекоксиба в когортах



МОВАЛИС®

МЕЛОКСИКАМ

Двойной удар по воспалению и боли

Благодаря фокусному воздействию на ключевые этапы воспалительного каскада:^{1,2}



Продemonстрировано преимущественное подавление Циклооксигеназы-2



Продemonстрировано окончательное подавление синтеза основного медиатора воспаления Простагландина E₂



25 лет **МОВАЛИС®**
УСПЕХА В РОССИИ

**Boehringer
Ingelheim**

000 «Берингер Ингельхайм»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
телефон +7 (495) 544-50-44
www.boehringer-ingelheim.com

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Терапевтический архив. 2016;12:159-168.
2. Xu S, Rouzer CA, Marnett LJ. IUBMB Life. 2014 Dec;66(12):803-811.

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Мовалис® (MOVALIS®).
МНН: мелоксикам. **Лекарственная форма:** таблетки 7,5 мг или 15,0 мг (П N012978/01); раствор для внутримышечного введения 15 мг (П N014482/01).
Фармакотерапевтическая группа: нестероидный противовоспалительный препарат – НПВП. **Код АТХ:** M01FC06. **Показания.** *Таблетки:* симптоматическое лечение: остеоартрит (артроз; дегенеративные заболевания суставов), в том числе с болевым компонентом; ревматоидный артрит; анкилозирующий спондилит; ювенильный ревматоидный артрит (у пациентов с массой тела ≥ 60 кг); другие воспалительные и дегенеративные заболевания костно-мышечной системы, такие как артропатии, дорсопатии (например, ишиас, боль внизу спины, плечевой периартрит) и другие, сопровождающиеся болью. *Раствор:* стартовая терапия и краткосрочное симптоматическое лечение при: остеоартрите (артроз; дегенеративные заболевания суставов); ревматоидном артрите; анкилозирующем спондилите; других воспалительных и дегенеративных заболеваниях костно-мышечной системы, таких как артропатии, дорсопатии (например, ишиас, боль внизу спины, плечевой периартрит), сопровождающихся болью. **Способ применения и дозы:** максимальная рекомендуемая суточная доза – 15 мг, при ювенильном ревматоидном артрите – 7,5 мг в сутки. **Противопоказания (перечень всех противопоказаний представлен в инструкции по медицинскому применению):** гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным веществам препарата; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, ангионевротического отека или крапивницы, вызванных непереносимостью ацетилсалициловой кислоты или других НПВП из-за существующей вероятности перекрестной чувствительности (в том числе в анамнезе); эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения или недавно перенесенные; воспалительные заболевания кишечника – болезнь Крона или язвенный колит в стадии обострения; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (если не проводится гемодиализ, клиренс креатинина менее 30 мл/мин, а также при подтвержденной гиперкалиемии), активное желудочно-кишечное кровотечение, недавно перенесенные цереброваскулярные кровотечения или установленный диагноз заболеваний свертывающей системы крови; выраженная неконтролируемая сердечная недостаточность; беременность; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (для раствора для в/м введения). **Побочные эффекты:** анемия; другие реакции гиперчувствительности немедленного типа; головная боль; головокружение; сонливость; изменение настроения; вертиго; боль в животе; диспепсия; диарея; тошнота; рвота; скрытое или явное желудочно-кишечное кровотечение; гастрит; стоматит; запор; вздутие живота; отрыжка; транзиторные изменения показателей функции печени (например, повышение активности трансаминаз или концентрации билирубина); ангионевротический отек; зуд; кожная сыпь; повышение артериального давления, чувство «прилива» крови к лицу; изменение показателей функции почек (повышение уровня креатинина и/или мочевины в сыворотке крови). **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Условия хранения:** в защищенном от света месте, при температуре не выше 30 °С (раствор для в/м введения), при температуре не выше 25 °С (таблетки). Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

PC-RU-101407 от 01.12.2020

Реклама

пациентов из Канады и США был сопряжен с повышением риска ИМ (в американской когорте повышение до 1,23, хоть и незначительное, было статистически значимым). При использовании неселективных НПВП данные в когортах несколько различались: при приеме naproxen риск был выше 1,0 в великобританской когорте и снижен в когорте больных из США, риск при приеме ибупрофена был повышен только в первой когорте. Эти данные свидетельствуют о наибольшей безопасности использования мелоксикама в сравнении с диклофенаком, а также о том, что развитие КВ-осложнений возможно при использовании любого НПВП и требует постоянного контроля со стороны пациента и врача, особенно при наличии у пациента сердечно-сосудистой коморбидности.

Мелоксикам уже давно с успехом используется в лечении боли и воспаления в различных структурах опорно-двигательного аппарата. Еще в начале XXI в. было проведено крупное исследование по оценке так называемого «терапевтического успеха» мелоксикама у 662 больных ОА в сравнении с 647 больными ОА, получавшими другие НПВП (исследование IMPROVE) [50]. «Терапевтическим успехом» считалось достижение клинического эффекта и отсутствие потребности в НПВП или отсутствие необходимости перехода на прием другого НПВП при завершении исследования. Таким условиям соответствовали 67% пациентов, получавших мелоксикам, и 45% пациентов, получавших другие НПВП ($p < 0,0005$). Мелоксикам продемонстрировал и лучшую переносимость лечения: отмена из-за НЯ при приеме мелоксикама потребовалась в 12% наблюдений, при приеме других НПВП — в 20% (рис. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность мелоксикама показана в РКИ, когортных, популяционных исследованиях при хронических ревматологических болезнях, при острых болевых синдромах [51–53]. Препарат демонстрирует хорошую переносимость со стороны ЖКТ, что было показано в РКИ и подтверждено данными метаанализов и реальной клинической практики в крупных когортах больных. Большинство клинических исследований, в том числе популяционных, свидетельствуют об отсутствии у мелоксикама негативного влияния на проявления сердечно-сосудистой патологии. Однако абсолютно безопасных препаратов не существует. Для успешного и безопасного применения НПВП необо-

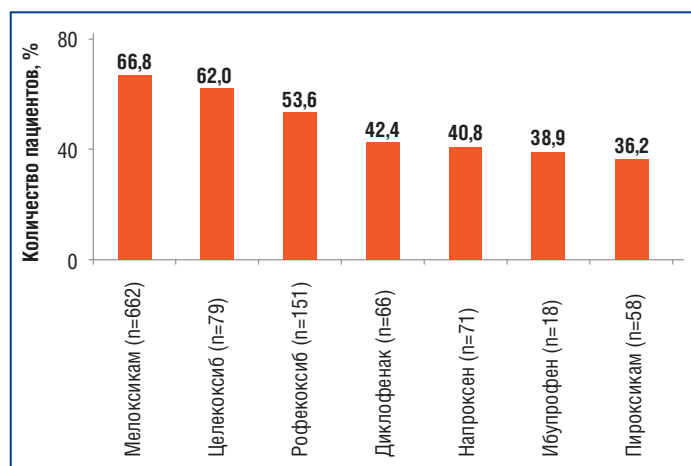


Рис. 3. «Терапевтический успех» мелоксикама по сравнению с другими НПВП (исследование IMPROVE)

димо учитывать факторы риска развития НЯ [17] и использовать алгоритм выбора НПВП, что продемонстрировано в условиях реальной клинической практики (исследование ПРИНЦИП) [54].

Литература

- Gaskin D.J., Richard P. The economic costs of pain in the United States. *J Pain*. 2012;13(8):715–724.
- Филатова Е.С., Эрдес Ш.Ф., Филатова Е.Г. Центральная регуляция боли у пациентов с заболеваниями суставов и подходы к терапии. *Терапевтический архив*. 2016;88(12):159–164. [Filatova E.S., Erdes Sh.F., Filatova E.G. Central regulation of pain in patients with joint disease and approaches to therapy. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2016;88(12):159–164 (in Russ.).] DOI: 10.17116/terarkh20168812159164.
- Crofford L.J. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Therapy*. 2013;15(Suppl 3):S2. DOI: 10.1186/ar4174.
- Van der Gaag W.H., Roelofs P. Ddm., Enthoven W. Tm. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute low back pain (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4(4):CD013581. DOI: 10.1002/14651858.CD013581.
- Rasmussen-Barr E., Held U., Grooten W.J.A. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for sciatica. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10(10):CD012382. DOI: 10.1002/14651858.CD012382.
- Enthoven W. Tm., Roelofs P. Ddm., Deyo R.A. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2(2):CD012087. DOI: 10.1002/14651858.CD012087.
- Grosser T., Fries S., FitzGerald G.A. Biological basis for the cardiovascular consequences of Cox 2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest*. 2006;116:4–15. DOI: 10.1172/JCI27291.
- Henry D., Lim L., Garcia Rodriguez L. et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ*. 1996;312:1563–1566. DOI: 10.1136/bmj.312.7046.1563.
- Masso Gonzalez E., Patrignani P., Tacconelli S., Garcia Rodriguez L. Variability among non-steroidal anti-inflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arth Rheum*. 2010;62:1592–1601. DOI: 10.1002/art.27412.
- Hernandez-Diaz S., Varas-Lorenzo C., Garcia Rodriguez L.A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006;98(3):266–274. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2006.pto_302.x.
- Singh S., Wu O., Langhorne P., Madhok R. Risk of acute myocardial infarction with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:R153. DOI: 10.1186/ar2047.
- McGettigan P., Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclo-oxygenase. *JAMA*. 2006;296:1633–1644. DOI: 10.1001/jama.296.13.jrv60011.
- Trelle S., Reichenbach S., Wandel S. et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a network meta-analyses. *BMJ*. 2011;342:c7086. DOI: 10.1136/bmj.c7086.
- Kearney P., Baigent C., Goodwin J. et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006;332:1302–1308. DOI: 10.1136/bmj.332.7553.1302.
- McGettigan P., Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med*. 2011;8:e1001098. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001098.
- Scheiman J.M., Hindley C.E. Strategies to optimize treatment with NSAIDs in patients at risk for gastrointestinal and cardiovascular adverse events. *Clin Ther*. 2010;32:667–677. DOI: 10.1016/j.clinthera.2010.04.009.
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология*. 2018;56(прил. 1):1–29. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T. et al. Association of Rheumatologists of Russia, Russian Society for the Study of Pain, Russian Gastroenterology Association, Russian Scientific Medical Society of Therapists, Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia, Russian Association of Palliative Medicine. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical guidelines. Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(Suppl. 1):1–29 (in Russ.).] DOI: 10.14412/1995-4484-2018-1-29.
- Suri P., Morgenroth D.C., Hunter D.J. Epidemiology of osteoarthritis and associated comorbidities. *PM R*. 2012;4(5 Suppl):S10–19. DOI: 10.1016/j.pmrj.2012.01.007.
- Solomon D.H., Karlson E.W., Rimm E.B. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003;107(9):1303–1307. DOI: 10.1161/01.cir.0000054612.26458.b2.
- Vasan R.S., Sullivan L.M., Roubenoff R. et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham heart study. *Circulation*. 2003;107(11):1486–1491. DOI: 10.1161/01.cir.0000057810.48709.f6.
- Ruparelina N., Chai J.T., Fisher E.A. et al. Inflammatory processes in cardiovascular disease: a route to targeted therapies. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14:133–144. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.185.
- Nikiforou E., Simon de Lusignan S., Christian D. et al. Cardiovascular risk factors and outcomes in early rheumatoid arthritis: a population-based study. *Heart*. 2020;106:1566–1572. DOI: 10.1136/heartjnl-2019-316193.

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

Холестатические заболевания печени: алгоритмы диагностики и лечения

Д.м.н. Т.Е. Полунина

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

РЕЗЮМЕ

За последнее десятилетие достигнут существенный прогресс в понимании молекулярных основ образования желчи и патофизиологии холестаза. В этом обзоре кратко обобщены современные концепции образования желчи и возникновения холестаза. Определены цели медикаментозной терапии холестаза, которые помогают понять существующие методы лечения и способствуют разработке новых лекарственных препаратов от холестатических заболеваний печени (ХЗП). Лечение ХЗП проиллюстрировано на примере наиболее часто встречающегося хронического ХЗП — первичного билиарного холангита.

Ключевые слова: желчь, холестаз, холестатические заболевания печени, первичный билиарный холангит, урсодезоксихолевая кислота.

Для цитирования: Полунина Т.Е. Холестатические заболевания печени: алгоритмы диагностики и лечения. РМЖ. 2021;6:81–87.

ABSTRACT

Cholestatic liver diseases: diagnostic and treatment algorithms

T.E. Polunina

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow

Over the past decade, significant progress has been made in understanding the molecular basis of bilification and the cholestasis pathophysiology. The article presents the goals of cholestasis therapy, which help to understand existing treatment methods and contribute to the development of new drugs for cholestatic liver diseases (CLD). This article also briefly summarizes the current concepts of bilification and cholestasis occurrence. Treatment of CLD is illustrated by the example of the most common chronic cholestatic liver disease — primary biliary cholangitis.

Keywords: bile, cholestasis, cholestatic liver diseases, primary biliary cholangitis, ursodeoxycholic acid.

For citation: Polunina T.E. Cholestatic liver diseases: diagnostic and treatment algorithms. RMJ. 2021;6:81–87 (in Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

Холестатические заболевания печени (ХЗП) начинают развиваться на фоне поражения билиарных протоков, вызванного нарушением оттока желчи [1–3]. Повреждение клеток желчных протоков (холангиоцитов) приводит к задержке желчных кислот (ЖК), билирубина и других холефилов в печени и крови и дефициту ЖК в кишечнике. Клинические признаки ХЗП проявляются в широком диапазоне: от отдельных нарушений биохимических показателей функции печени до острой печеночной недостаточности или злокачественных образований в гепатобилиарной системе (например, холангиокарциномы). Длительно сохраняющийся холестаз (в течение нескольких месяцев или лет) может привести к развитию цирроза печени [4]. К наиболее распространенным и изученным ХЗП относят первичный билиарный холангит и первичный склерозирующий холангит [2].

Холестатические заболевания печени включают прогрессирующие холангиопатии, которые могут переходить в терминальную стадию заболевания печени. В США с 1988 по 2018 г. на ХЗП приходилось 14,2% всех трансплантаций печени [2]. Высокая заболеваемость и смертность превратились в большую проблему из-за отсутствия эффективных методов лечения. Более того, от 10% до 40% пациентов после трансплантации печени переживают рецидив основного заболевания [5].

ОБЩИЕ ПАТОГЕННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ХЗП

Нарушение оттока желчи может быть обусловлено несколькими факторами (рис. 1), основные из них — антигенные стимулы, экзотоксины, эндотоксины, ксенобиотики и микроорганизмы. Эти внешние факторы вызывают воспалительную реакцию холангиоцитов, которая перерастает в холестатическое состояние [6]. Обструкция транспорта желчи — еще один предрасполагающий фактор. Внутривнутрипеченочная и внепеченочная обструкция может иметь место из-за внешнего доброкачественного сдавления (кистозные заболевания), эффекта злокачественной опухоли (холангиокарциномы), а также вследствие образования или миграции желчных конкрементов по билиарному тракту. Условия, которые замедляют отток желчи, способствуют холестатическому состоянию с повышенной концентрацией ЖК. Сепсис, гиперэстрогенные состояния (беременность), хроническая сердечная недостаточность и дисфункция гепатов — транспортеров ЖК могут изменять основные характеристики желчи, активируя более цитотоксический компонент ЖК.

Первичная защитная реакция холангиоцитов позволяет купировать повреждение. Однако устойчивое нарушение провоспалительных генетических и/или эпигенетических регуляторных механизмов может вызвать постоянное дисфункциональное расстройство, что в конечном итоге

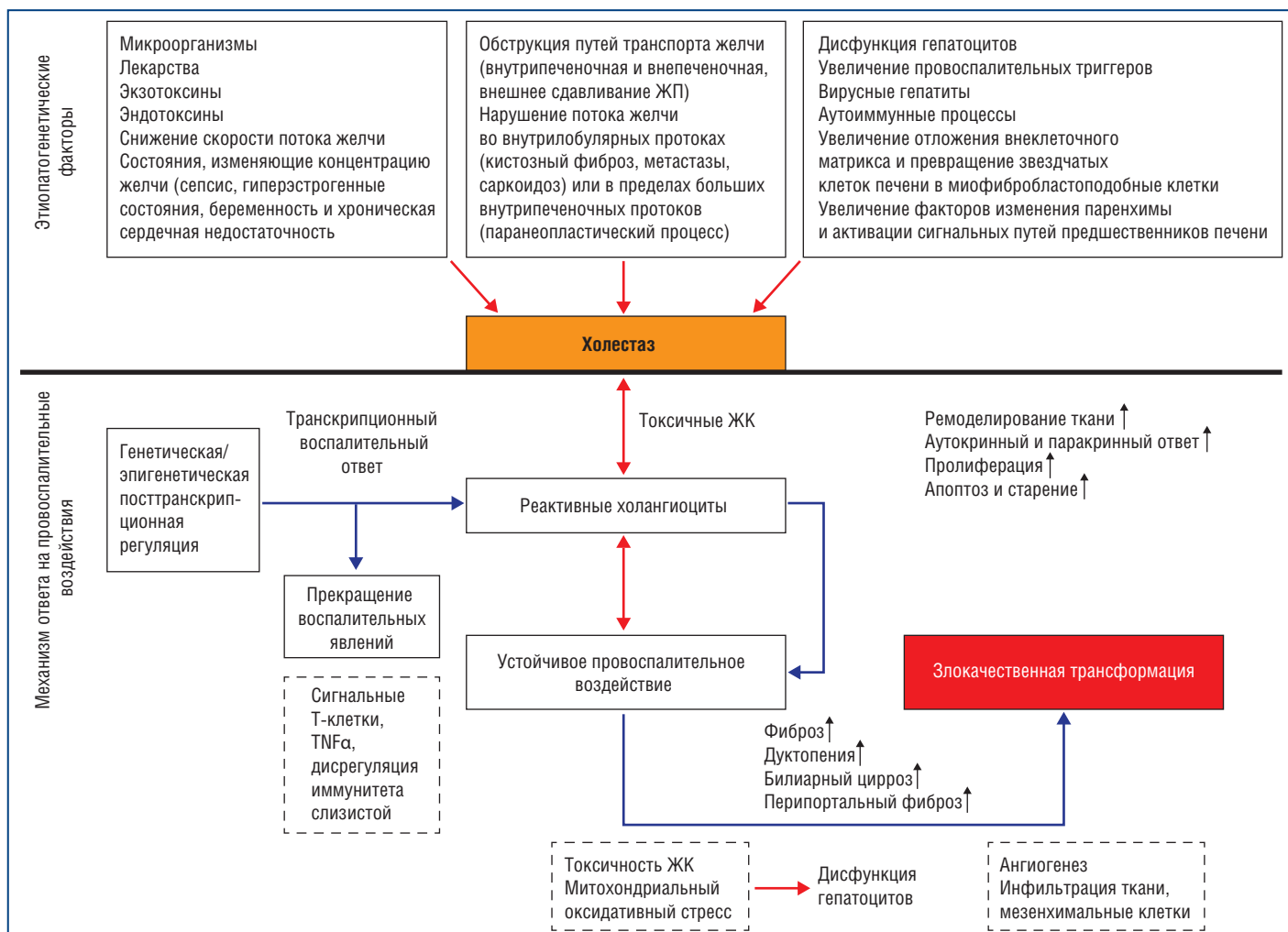


Рис. 1. Основной патогенетический механизм холестатических заболеваний печени (адаптировано из [2])

приведет к фиброгенному состоянию с билиарным и перипортальным фиброзом, потерей гомеостаза тканей и аутокринным и паракринным ремоделированием. Проллиферация может вызвать изменение клеточного цикла, старение, апоптоз, дуктопению, мезенхимальную инфильтрацию, а иногда и злокачественную трансформацию.

В настоящее время выделяют несколько концепций возникновения холестаза.

Дуктулярная (канальцевая) реакция — первая основная концепция холестаза. Внутрипеченочные и внепеченочные желчные протоки разного размера выстланы холангиоцитами, которые регулируют и изменяют объем и состав желчи. Они различаются по размеру, скорости метаболизма, а также способности к пролиферации и пластичности. Дуктулярная реакция является частью реакции клеток печени на повреждения при ХЗП [7]. Ответная реакция холангиоцитов на воспаление может привести к уменьшению повреждения, а в случае устойчивого воспалительного воздействия приводит к фиброзу желчных протоков [8].

Цитотоксичность ЖК и митохондриальная дисфункция — вторая фундаментальная основа патогенеза ХЗП, описанная в нескольких исследованиях при внепеченочном холестазе [9].

Влияние иммуногенетических и эпигенетических факторов на иммунновоспалительный ответ — это третий фундаментальный аспект патогенеза ХЗП. У пациентов с ХЗП имеется множество генетических изменений, ко-

торые объясняют различные элементы каждого ХЗП. Однако некоторые из этих генов могут быть непосредственно вовлечены в прогрессирование холестатического фенотипа. Следовательно, они могут стать потенциальной мишенью для новых терапевтических средств либо их активаторы транскрипции косвенно могут служить модулирующими мишенями. Эта модуляция представляет собой тип эпигенетического контроля экспрессии генов как патогенного механизма холестаза [2].

Клинический спектр ХЗП [2]:

- ♦ **Идиопатические:** первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный холангит, IgG4-ассоциированный холангит, идиопатическая дуктопения, билиарная атрезия.

- ♦ **Вторичный склерозирующий холангит:** холедохолитиаз, лекарственный (токсический) холангит, портально-гипертензивная билиопатия, ВИЧ-ассоциированный холангит, абдоминальная травма, дефицит ABCB4, ятрогенные билиарные стриктуры, васкулярный/ишемический холангит, серповидно-клеточная болезнь, рецидивирующая пиогенный холангит.

- ♦ **Генетические:** муковисцидоз, синдром Кароли, синдром Алажилия, аутомно-доминантная поликистозная болезнь почек, аутомно-рецессивная поликистозная болезнь почек, аутомно-доминантный поликистоз печени, холестаз при беременности.

- ♦ **Онкологические:** холангиокарцинома.

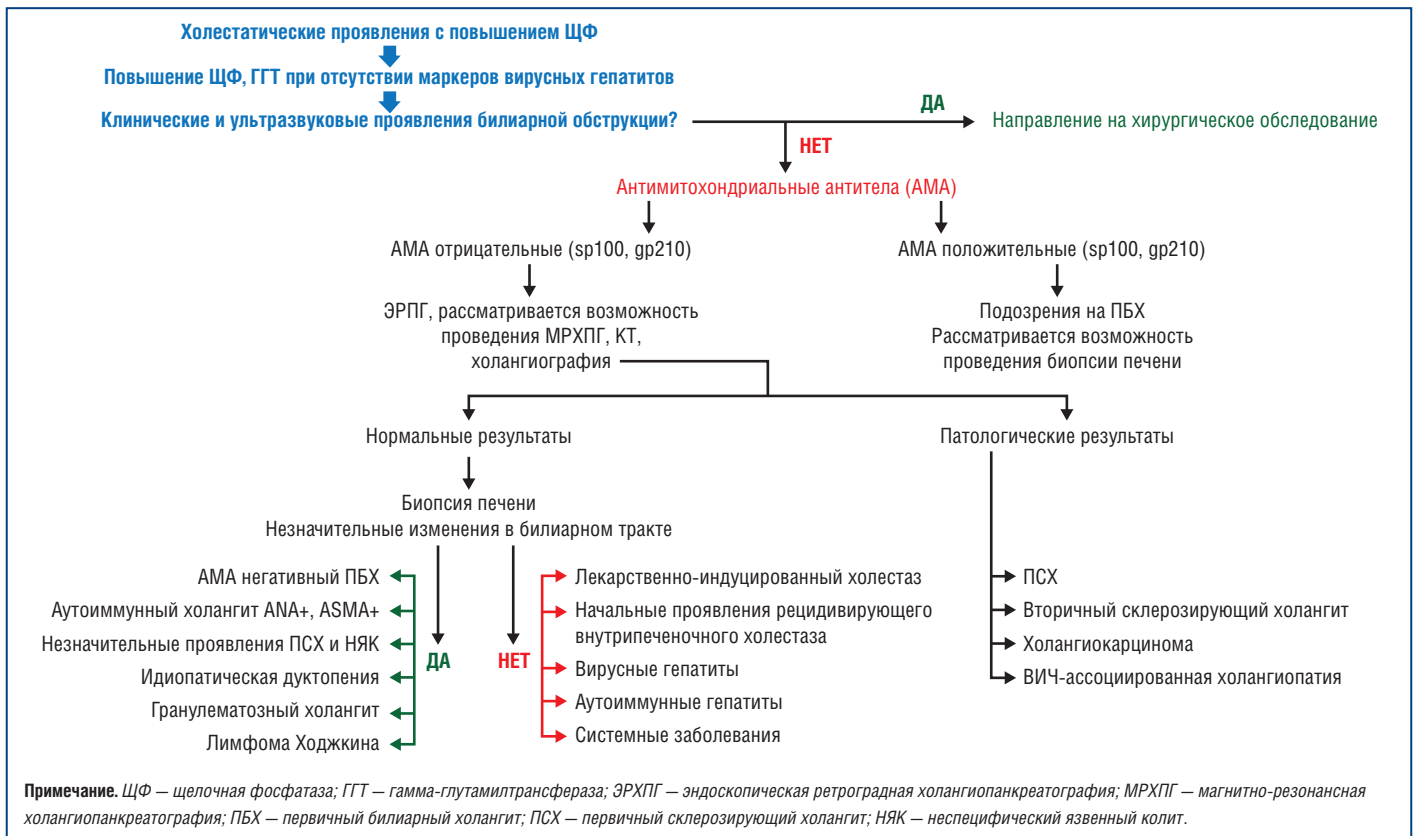


Рис. 2. Алгоритм дифференциальной диагностики холестатических заболеваний печени [11]

Дисфункциональные перестройки матрикса и фиброгенез — четвертая концепция патогенеза ХЗП. Фиброгенез — это сложный динамический процесс, связанный с взаимодействием иммуновоспалительных механизмов, изменением секреции тканевых металлопротеиназ, цитокиновых сетей и нарушением инфильтрации мезенхимальных клеток с окончательной потерей поддерживающего гомеостаза тканей. Фиброгенные процессы затрагивают поврежденные и неповрежденные желчные протоки, а также перипортальную синусоидальную систему, что приводит к прогрессирующему холестазу [10].

ДИАГНОСТИКА

Различить виды холестаза по клиническим симптомам и биохимическим показателям не всегда удается. Чрезвычайно важным является разграничение вне- и внутрипеченочного холестаза с использованием диагностического алгоритма (рис. 2) [11].

Клиническая картина ХЗП различна. У многих пациентов холестаза протекает бессимптомно и диагностируется при оценке стойких холестатических лабораторных аномалий. У пациентов с симптомами могут наблюдаться дискомфорт в правом верхнем квадранте, зуд, усталость и потеря веса.

Первичный билиарный холангит (ПБХ) является аутоиммунным заболеванием и представляет собой наиболее распространенное хроническое ХЗП. Его прежнее название — «первичный билиарный цирроз». Однако от этого термина отказались в пользу «первичного билиарного холангита», поскольку у большинства пациентов нет цирроза. ПБХ возникает под воздействием сочетания генетических факторов и факторов окружающей среды, которые запускают опосредованное Т-лимфоцитами разрушение внутрипеченочных желч-

ных протоков. Большинство (90%) заболевших — женщины, и обычно это заболевание диагностируется в возрасте от 40 до 60 лет. Сопутствующие аутоиммунные заболевания часто встречаются у пациентов с ПБХ, включая синдром Шегрена, заболевания щитовидной железы, ограниченную кожную склеродермию и ревматоидный артрит [12].

Приблизительно 60% пациентов с ПБХ не имеют симптомов на момент постановки диагноза. Обычно диагноз ставится на основании отклонений от нормы биохимических тестов печени. Утомляемость и зуд являются наиболее частыми симптомами у пациентов с ПБХ. Физикальное обследование может выявить гепатомегалию, гиперпигментацию кожи, желтуху, ксантомы или стигматы цирроза и портальной гипертензии на более поздних стадиях. Характерные лабораторные отклонения включают повышение щелочной фосфатазы (ЩФ) с нормальным или умеренным повышением аминотрансфераз в сыворотке крови. Повышение уровня билирубина в сыворотке обычно происходит при прогрессировании заболевания и является плохим прогностическим признаком.

При ПБХ часто встречаются нарушения липидов. Небольшое повышение липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с более выраженным повышением липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) часто встречается на ранних стадиях ПБХ, тогда как более заметное повышение ЛПНП и более низкие уровни ЛПВП отмечаются на более поздних стадиях заболевания. ПБХ также может быть связан с метаболическим заболеванием костей, стеатореей и дефицитом жирорастворимых витаминов.

Антимитохондриальные антитела (АМА) — это специфические антитела, которые считаются серологическим признаком ПБХ и присутствуют у 95% пациентов с этим заболеванием. Следовательно, положительный результат те-

ста на АМА в контексте повышения холестатической пробы печени достаточен для установления диагноза ПБХ.

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) — это хроническое ХЗП, характеризующееся воспалением и фиброзом внутри- и внепеченочных желчных протоков. Холангит может быть диагностирован на более поздней стадии болезни, вторичной по отношению к обструкции из-за стриктур. Повышение уровня ЩФ в сыворотке крови является наиболее частым лабораторным отклонением у пациентов с ПСХ. Примерно 50% пациентов с ПСХ могут иметь нормальные показатели ЩФ. Следовательно, нормальные значения ЩФ не исключают диагноз ПСХ. Уровень aminотрансфераз в сыворотке может быть в 2–3 раза выше верхней границы нормы. В отличие от ПБХ, аутоантитела в сыворотке неспецифичны и обычно не используются для постановки диагноза ПСХ. Диагноз ПСХ, связанного с патологией большого протока, устанавливается на основании холангиограммы, и отсутствие патологии при УЗИ брюшной полости не исключает ПСХ. Следовательно, при подозрении на ПСХ предпочтительным диагностическим тестом является магнитно-резонансная холангиопанкреатография. По сравнению с эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографией это неинвазивный и точный метод обнаружения ПСХ. Пациенты с ПСХ в малом протоке имеют нормальные холангиограммы и требуют биопсии печени для установления диагноза ПСХ.

Вторичный склерозирующий холангит (ВСХ) — это хроническое ХЗП, которое приводит к прогрессирующему фиброзу печени, нерегулярному уплотнению и расширению желчных протоков. Холангиографическая картина ВСХ аналогична таковой при ПСХ. К наиболее частым обструктивным причинам ВСХ относятся: хирургические травмы, вызванные холецистэктомией, внутрипротоковые камни, рецидивирующий панкреатит и стриктуры желчных путей. Застой в желчевыводящих путях, вызванный обструкцией, предрасполагает к рецидиву холангита и образованию пигментных камней и воспалительных стриктур, которые затем усугубляют холестаз. Ранние изменения, наступившие после обструкции желчных путей, могут регрессировать при ее лечении. Однако со временем такие изменения могут развиваться в необратимый обширный перипортальный и перидуктулярный фиброз и вторичный билиарный цирроз.

По клинической картине и лабораторному профилю ВСХ и ПСХ очень похожи. Рецидивирующий бактериальный холангит очень часто встречается на поздних стадиях ВСХ.

В редких случаях биопсия печени требуется для установления диагноза ПБХ, когда проба на АМА отрицательна или когда требуется более точная дифференциальная диагностика с аутоиммунным гепатитом, лекарственным холестазом, рецидивирующим внутрипеченочным холестазом, вирусными гепатитами, системными заболеваниями.

Перспективы проведения биопсии печени зависят от поражений мелких желчных протоков при: ПСХ, идиопатической дуктопении, гранулематозном холангите, лимфоме Ходжкина.

Лечение ХЗП

Распространенным следствием всех форм холестаза является задержка ЖК в гепатоцитах. Повышенный уровень ЖК приводит к апоптозу или некрозу гепатоцитов и в конечном итоге к хроническому ХЗП [13]. При некоторых холестатических расстройствах также происходит проникновение ЖК в перибиллярное пространство, что вызы-

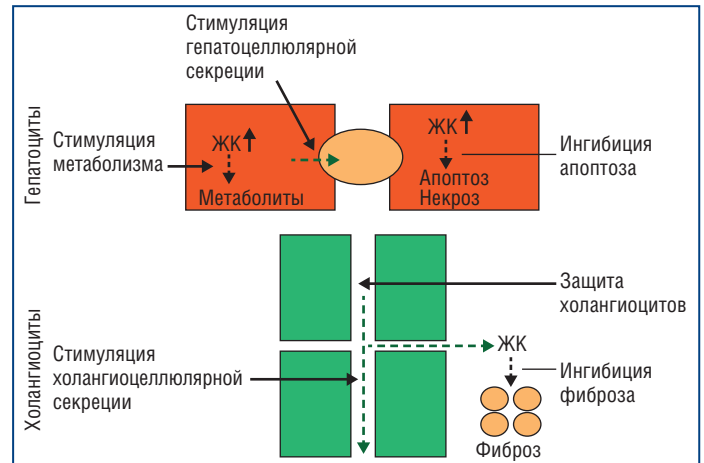


Рис. 3. Терапевтические мишени для лечения внутрипеченочного холестаза (ЖК — желчные кислоты)

Таблица 1. Лекарственные препараты, используемые в терапии ХЗП

Препарат	Комментарии
Во всех случаях ХЗП	
Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)	Препарат продемонстрировал долгосрочный эффект, улучшает биохимические, гистологические параметры, увеличивает продолжительность жизни и время до трансплантации печени; может назначаться пожизненно в дозе 13–15 мг/кг/сут [3, 21]
При неэффективности терапии УДХК	
Обетихолевая кислота (ОБХК)*	Биохимическая эффективность применения ОБХК оценивалась у больных с уровнем ЩФ >1,67 раза выше нормы и повышением уровня билирубина менее чем в 2 раза от нормы. ОБХК может применяться в начальной дозе 5 мг с последующим увеличением за 6 мес. до 10 мг в дополнение к УДХК при недостаточном ответе на нее или как монотерапия при ее непереносимости
Безафибрат*	Проводятся клинические исследования его применения (в сочетании с УДХК) при ХЗП. Клинические рекомендации по его терапевтическому применению отсутствуют
Будесонид	Результаты рандомизированного клинического исследования применения будесонида (в сочетании с УДХК) при ХЗП еще не опубликованы, в связи с чем клинические рекомендации по его терапевтическому применению отсутствуют

Примечание. * Не зарегистрированы в Российской Федерации.

вает воспаление воротной вены и фиброз за счет индукции хемокинов и цитокинов.

В связи с этим выделяют следующие фармакологические мишени для лечения внутрипеченочного холестаза (рис. 3) [13]:

- ♦ стимуляция ортоградной секреции желчных путей и ретроградной секреции ЖК и других токсичных холефилов в системный кровоток для выведения почками;
- ♦ стимуляция метаболизма гидрофобных ЖК и других токсичных соединений до более гидрофильных, но менее токсичных метаболитов;
- ♦ защита пораженных холангиоцитов от токсического действия желчи; ингибирование апоптоза, вызванного повышенным уровнем цитотоксических ЖК;
- ♦ ингибция фиброза, вызванного утечкой ЖК в перибиллярное пространство.

Урдокса®

Комплексное лечение
патологии гепатобилиарной
системы **под ключ**



Реклама

НОВИНКА
УРДОКСА® 500



клинически подтвержденная
эффективность и безопасность¹⁻⁸



биоэквивалентен референтному
репарату УДХК⁹



оптимальное соотношение
«цена/качество»¹⁰⁻¹²

GASTR-51-122020

alium

1. Современные аспекты патогенетического лечения неалкогольной жировой болезни печени. Зиновьева Е.Н., Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2012, №4 с.24-28. 2. Эндотелиальная дисфункция как фактор прогрессирования неалкогольного стеатогепатита, терапевтические подходы. Зиновьева Е.Н., Мехтиев С.Н., Соколовский С.В. Эффективная фармакотерапия, 2011, №2, с 36-43. 3. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты в терапии неалкогольной жировой болезни печени, ассоциированной с метаболическим синдромом. Авалуева Е.Б., Ткаченко Е.И., Сказываева Е.В., Иванов С.В., Оришак Е.А., Лапинский И.В. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2013, №11, с 26-30. 4. Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей в практике врача первого контакта. Пассивное ожидание или активное наблюдение? Трухан О.И., Викторова И.А. Медицинский совет, 2016, №14, с 109-115. 5. Эсауленко Е.В., Никитина О.Е., Дунаева Н.В. и др. Опыт применения урсодезоксихолевой кислоты (Урдокса) в комплексной терапии хронического вирусного гепатита // Журнал инфектологии. 2011; 3: 42-45. 6. Сологуб Т.В., Осинцев О.Ю. Опыт применения препарата Урдокса у больных хроническим гепатитом в стадии цирроза // Terra Medica. 2012. №2. С. 9-17. 7. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования. Пособие для врачей. М.: 41Е Арт. 2011. С. 8. Райхельсон К.Л., Прашнова М.К. Урсодезоксихолевая кислота: существующие рекомендации и перспективы применения // Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2015. №12 (113). С. 50-56. 9. Кукес В.Г. Отчет о результатах исследования сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Урдокса и Урсофальк, 2008. 10. [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bcfd83bf-5ec5-48ea-8df2-ef70eaacc2b8&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bcfd83bf-5ec5-48ea-8df2-ef70eaacc2b8&t=;); информация действительна на сентябрь 2019 года. 11. По данным розничного аудита DSM за 6 месяцев 2019 года. 12. Казюлин А.Н., Шестаков В.А., Гончаренко А.Ю. и др. Практика и перспективы клинического применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты // PMЖ. Медицинское обозрение. 2018. №00. С. 1-10.

Таблица 2. Симптомы ХЗП и их купирование

Симптом	Рекомендации по терапии
Зуд	<p>Препарат первой линии купирования зуда — холестирамин*. При его назначении нужно учесть его взаимодействие с другими принимаемыми пациентом лекарственными препаратами и пищевыми добавками (табл. 3).</p> <p>Препарат второй линии — рифампицин. Назначается в дозе 150–300 мг/сут с последующим увеличением дозы. Контроль биохимических показателей функции печени проводить через 6 нед. и 12 нед. от начала терапии</p>
Утомляемость	Необходимо провести обследование для выявления сопутствующих и альтернативных причин, вызывающих утомляемость, например анемии, гипотиреоза и расстройств сна
Синдром Шегрена	Назначаются препараты «искусственной слезы» или «искусственной слюны». Агонисты мускариновых рецепторов используются в тех случаях, когда симптомы не поддаются лечению. Пациентам с тяжелой ксеростомией следует дать рекомендации по гигиене полости рта

Примечание. * Не зарегистрирован в Российской Федерации.

Таблица 3. Дозировки и побочные эффекты лекарств, обычно используемых при холестатическом зуде [14]

Препарат	Ежедневная дозировка	Побочные эффекты
Холестирамин*	4-16 г	Прежде всего, влияет на ЖКТ: вздутие живота, запоры и неприятный привкус во рту. Влияет на всасывание других лекарств в кишечнике, не рекомендуется принимать в течение 2 ч после приема других лекарств
Рифампицин	150-600 мг	Сыпь, лихорадка, тошнота, рвота и повышение ферментов печени; индуцирует действие многих лекарственных средств (например, варфарин, дигитоксин, такролимус и др.)
Налтрексон	25-50 мг	Тошнота, головокружение, приливы, сонливость и мышечные судороги; не следует применять пациентам, которые постоянно принимают обезболивающие препараты
Сертралин	75-100 мг	Раздражительность, бессонница, снижение либидо; имеется повышенный риск у подростков с большим депрессивным расстройством

Примечание. * Не зарегистрирован в Российской Федерации.

Медикаментозная терапия ХЗП представлена в табл. 1. В табл. 2 и 3 представлены основные симптомы, возникающие при ХЗП, и лекарственные препараты для их купирования.

Единственным общепринятым препаратом для медикаментозного лечения большинства хронических ХЗП является урсодезоксихолевая кислота (УДХК) [12, 15–19]. Способность лечить холестаза считается одним из важнейших и наиболее ценным свойством этого лекарственного средства. В табл. 4 представлены основные свойства УДХК, которые, по мнению автора, наиболее полно раскрыты в статьях [15, 16].

Наиболее убедительно доказано положительное действие УДХК при таком холестатическом заболевании, как ПБХ. В комбинированном анализе французских, канадских

Таблица 4. Свойства УДХК

Свойство	Комментарий
Конкуренция с токсичными ЖК	Проявляется в процессе абсорбции в тонкой кишке. Положительное влияние УДХК на течение хронического холестаза прежде всего связано со снижением повреждения холангиоцитов токсичными ЖК (за счет подавления их секреции и уменьшения пула путем снижения их всасывания в подвздошной кишке) [15]
Стимуляция транспорта ЖК и органических анионов в гепатоцитах и холангиоцитах	Воздействует на процессы экзоцитоза (путем активации кальций-зависимой альфа-протеинкиназы) и экспрессию транспортных систем в билиарном эпителии (бикарбонатный холерез) [16]
Цитопротективное действие	При холестазе определяется способностью УДХК, образуя двойные молекулы, взаимодействующие с липофильными мембранными структурами, встраиваться в клеточную мембрану, повышая устойчивость к токсическим воздействиям гепатоцитов, холангиоцитов и эпителиоцитов ЖКТ [16]
Иммуномодулирующие свойства	Снижение пула токсичных ЖК, которые при холестазе индуцируют экспрессию молекул HLA I и II класса на мембранах гепатоцитов и холангиоцитов, что способствует их распознаванию с последующей деструкцией цитотоксическими Т-лимфоцитами. Угнетение экспрессии HLA-антигенов на мембранах гепатоцитов и холангиоцитов [16]
Ингибирование апоптоза холангиоцитов и гепатоцитов	Влияние на выход цитохрома С из митохондрий в цитозоль и запуск каскада каспаз [16]
Антиоксидантные свойства	Изменение метаболизма простагландинов и жирных кислот, влияние на регенерацию печени [16]
Антифибротический эффект	Снижение содержания активаторов фиброгенеза с непосредственным угнетением активности звездчатых клеток [16]

и североамериканских когорт больных при 2–4-летнем наблюдении отмечено снижение смертности и необходимости трансплантации печени в группах с умеренным и тяжелым течением заболевания. «Барселонское» исследование 192 пациентов, получавших УДХК сроком от 1,5 года до 14 лет, показало, что выживаемость у пациентов, ответивших на терапию УДХК (ответ оценивался по уровню снижения ЩФ), была выше предсказанной по прогностической модели Мейо и соответствовала популяционной [16].

Доза УДХК 13–15 мг/кг/сут при большинстве холестатических заболеваний имеет преимущество по биохимическому ответу и стоимости в сравнении с низкими и высокими дозами. Исключением является муковисцидоз, где рекомендуются дозы 20–30 мг/кг/сут [16]. При ПСХ рекомендуемые дозы не определены.

Имеются данные о положительном влиянии УДХК на лекарственный холестаз, в том числе обусловленный одним из наиболее часто вызывающих гепатотоксичность препаратов — амоксициллином/клавуланатом [16].

Европейская ассоциация по изучению болезней печени (European Association for the Study of the Liver, 2009) [20]

и Российская гастроэнтерологическая ассоциация [1] рекомендуют обязательное назначение УДХК в качестве базисной терапии при ряде ХЗП: первичном билиарном циррозе, ПСХ, муковисцидозе, прогрессирующем семейном холестазе 3 типа (Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis 3), внутрипеченочном холестазе беременных, а также обсуждают ее назначение при лекарственном холестазе и доброкачественном семейном холестазе.

Концепция структурированной пожизненной терапии ПБХ опирается на 3 основных элемента: 1) стратификацию риска и соответствие ему терапии; 2) определение стадии и наблюдение в соответствии с ней; 3) активное ведение. Помощь всегда строится с учетом индивидуальных особенностей больного и возможностей здравоохранения данной страны, но ее эффективность обеспечивают эти 3 опорных элемента [21].

На сегодня оригинальный препарат УДХК — Урсо (Япония) в России не зарегистрирован. В этой ситуации при выборе дженерических препаратов, широко представленных на отечественном фармацевтическом рынке, следует руководствоваться, прежде всего, соотношением цены и качества. Появившийся в последние годы отечественный препарат УДХК Урдокса® производства АО «ФП «Оболenskoe» не уступает ранее зарегистрированным в нашей стране дженерическим формам [16]. Этот отечественный лекарственный препарат обладает характеристиками, позволяющими считать его препаратом выбора на любом этапе медицинской помощи больным с широким спектром нозологий, в том числе при хронических ХЗП. Урдокса® производится из европейской субстанции (Италия, Industria Chimica Emiliana) на российском предприятии по международному стандарту GMP (Good Manufacturing Practice — Надлежащая производственная практика). Высокий профиль безопасности позволяет применять препарат у детей старше 3 лет [22].

Препарат успешно прошел все предусмотренные законодательством регистрационные процедуры, что позволяет говорить о его биоэквивалентности референтным препаратам, содержащим УДХК [23, 24].

Подтверждением фармацевтической эквивалентности препаратов УДХК является не только одинаковое количество активного вещества и вспомогательных веществ в 1 капсуле препарата, но и наличие идентичных инфракрасных спектров, полученных при инфракрасной спектроскопии готовых лекарственных форм сравниваемых препаратов УДХК [25–27].

Надежность динамики стандартных биохимических показателей функции печени на фоне терапии — простого и информативного диагностического инструмента подтверждена последними 10 годами его широкого использования. Ответ на УДХК-терапию поддается оценке по модели дискретных бинарных переменных или балльных оценочных систем на основе расчета непрерывных переменных [21]. Так, согласно Парижским критериям хорошим биохимическим ответом через 12 мес. терапии УДХК считается уровень сывороточного билирубина ≤ 17 мкмоль/л (1 мг/дл), уровень ЩФ ≤ 3 верхней границы нормы и уровень аспартат-аминотрансферазы ≤ 2 верхней границы нормы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, холестаз является очень частым явлением и может встречаться в различных клинических условиях. Понимание особенностей этиопатогенеза холестаза и правильное применение этих особенностей в дифферен-

циальной диагностике и лечении ХЗП способствуют формированию эффективного практического подхода в терапии холестаза общей этиологии. В настоящее время УДХК является препаратом выбора для лечения ХЗП, поскольку она обеспечивает облегчение симптомов, улучшает биохимические и гистологические показатели функции печени, а также, что наиболее важно, увеличивает выживаемость пациентов с ХЗП [16]. Положительные эффекты УДХК были документально подтверждены рандомизированными контролируемыми исследованиями. Терапия с применением препаратов УДХК является определяющей при ряде хо-

лестатических расстройств, таких как ПБХ, ПСХ, внутрипеченочный холестаз беременных, заболевания печени при муковисцидозе, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз и некоторые формы лекарственного холестаза.

Благодарность

Редакция благодарит АО «Алиум» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

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

Гетеротопия слизистой оболочки желудка в проксимальном отделе пищевода: исторический ракурс и современный взгляд

Профессор А.И. Долгушина¹, А.О. Хихлова^{1,2}, д.м.н. Е.Р. Олевская^{1,2}, О.В. Науменко²

¹ ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск
² ГБУЗ «ЧОКБ», Челябинск

РЕЗЮМЕ

Гетеротопия слизистой оболочки желудка (СОЖ) в проксимальном отделе пищевода, представляющая собой участки эктопической слизистой, характерной для желудка, по данным аутопсии диагностируется значительно чаще, чем визуализируется эндоскопически, и нередко сопровождается клинической симптоматикой. Обзор посвящен вопросам этиологии и патогенеза гетеротопии СОЖ в проксимальном отделе пищевода, анализу распространенности патологии и клинических проявлений. Представлена современная клиничко-патологическая классификация, включающая пять отдельных групп на основе клинических, эндоскопических и гистологических характеристик гетеротопии СОЖ в пищеводе. Рассмотрены данные литературы о связи гетеротопии СОЖ в верхнем отделе пищевода с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта, пищеводом Барретта, а также о ее неопластическом потенциале. Особое внимание уделено вопросам диагностики гетеротопии СОЖ в пищеводе, основанной на прицельном осмотре шейного отдела пищевода с использованием современных возможностей эндоскопической аппаратуры. В статье представлены принципы медикаментозной терапии и эндоскопического лечения симптомных пациентов с гетеротопией СОЖ в проксимальном отделе пищевода. Обзор демонстрирует важность осведомленности клиницистов о данной патологии и мультидисциплинарного подхода к ведению данных пациентов.

Ключевые слова: гетеротопия, слизистая оболочка желудка, верхняя треть пищевода, inlet patch, эзофагогастродуоденоскопия, радиочастотная абляция.

Для цитирования: Долгушина А.И., Хихлова А.О., Олевская Е.Р., Науменко О.В. Гетеротопия слизистой оболочки желудка в проксимальном отделе пищевода: исторический ракурс и современный взгляд. РМЖ. 2021;6:87–92.

ABSTRACT

Heterotopic gastric mucosa in the proximal esophagus: historical aspect and modern view
A.I. Dolgushina¹, A.O. Khikhlova^{1,2}, E.R. Olevskaya^{1,2}, O.V. Naumenko²

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk

²Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk

According to the autopsy data, heterotopic gastric mucosa in the proximal esophagus (or inlet patch), which is an area of ectopic mucosa (characteristic of the stomach), is diagnosed more commonly than it is visualized endoscopically, and also is accompanied by clinical symptoms. The article is devoted to the etiology and pathogenesis of the inlet patch, as well as to the analysis concerning the prevalence of pathology and clinical manifestations. The article also presents modern clinical and pathological classification, which includes five individual groups based on the clinical, endoscopic and histological characteristics of the inlet patch. The literature data on the association of inlet patch in the upper esophagus with functional disorders of the gastrointestinal tract (GIT), Barrett's esophagus, as well as its neoplastic transformation are considered. Special attention is paid to the diagnosis of the inlet patch based on a targeted examination of the cervical esophagus using modern endoscopic equipment. The article presents the principles of drug therapy and endoscopic treatment of symptomatic patients with the inlet patch. The review demonstrates the importance of clinicians' awareness of this pathology and a multidisciplinary approach to patient management.

Keywords: *heterotopia, gastric mucosa, upper third of the esophagus, inlet patch, esophagogastroduodenoscopy, radiofrequency ablation.*
For citation: *Dolgushina A.I., Khikhlova A.O., Olevskaya E.R., Naumenko O.V. Heterotopic gastric mucosa in the proximal esophagus: historical aspect and modern view. RMJ. 2021;6:87–92 (in Russ.).*

ВВЕДЕНИЕ

Гетеротопия, т. е. атипичная локализация, слизистой оболочки желудка (СОЖ) может встречаться в любом отделе желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая прямую кишку и желчный пузырь. Гетеротопия СОЖ в верхние отделы пищевода, которая в англоязычной литературе известна под термином «inlet patch», представляет собой островок эктопической слизистой, характерной для желудка, в проксимальном отделе пищевода на уровне верхнего пищеводного сфинктера или дистальнее на несколько сантиметров (рис. 1, 2) [1]. В редких случаях локусы гетеротопии встречаются во всех отделах пищевода [2, 3].

Впервые случай обнаружения в верхнем отделе пищевода желез, содержащих париетальные клетки, описан в 1805 г. патологом Schmidt [1]. Благодаря развитию эндоскопических технологий представление о данной проблеме в настоящее время значительно расширено, однако многие вопросы до сих пор остаются малоизученными. В частности, исследователи значительно расходятся во мнениях о частоте «inlet patch». Так, по данным аутопсий гетеротопия СОЖ в проксимальном отделе пищевода встречается в 0,7–70% случаев [1], по данным эндоскопического исследования частота также колеблется в широких пределах и составляет от 0,1% до 14,5% [4–6].

Сведения об особенностях развития эзофагеальной гетеротопии СОЖ в зависимости от возраста и пола неоднозначны. H. Takeji et al. [1] считают, что с возрастом поражение может регрессировать, и отмечают его большую частоту у лиц мужского пола. Работы других исследователей не демонстрируют существенных возрастно-гендерных различий [7].

ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Патогенез гетеротопии СОЖ в верхнюю треть пищевода неизвестен. Предложено три гипотезы развития данной

патологии. Большинство авторов придерживаются мнения о врожденном происхождении «inlet patch» [8, 9]. На 11-й неделе эмбриогенеза цилиндрический эпителий замещается многослойным плоским, распространяясь в дистальном и проксимальном направлениях со средней части пищевода, при этом проксимальный участок пищевода подвергается трансформации последним [8]. Данную теорию подтверждают следующие факты: во-первых, при иммуногистохимическом анализе показано, что в локусах гетеротопии имеются клетки, характерные для СОЖ эмбриона [8, 10]; во-вторых, распространенность гетеротопии СОЖ в верхнюю треть пищевода не увеличивается с возрастом, а, по некоторым данным, чаще встречается у детей [8].

Другая теория предполагает приобретенный характер метапластической трансформации плоскоклеточного эпителия вследствие хронического кислотного воздействия при гастроэзофагеальном рефлюксе, аналогично развитию пищевода Барретта [11].

В качестве еще одного варианта происхождения гетеротопии СОЖ рассматривается разрыв ретенционных кист желез эпителия проксимального отдела пищевода (рис. 3, 4) [12].

Чаще всего эпителий в эктопированном локусе соответствует фундальному и кардиальному гистологическому типам, реже — антральному (рис. 5). В исследовании U. Peitz et al. [6] было отмечено, что кардиальный тип эпителия характерен для небольших гетеротопий, в то время как фундальный тип чаще встречается в гетеротопиях крупного размера. Существенным является то, что «inlet patch» при наличии париетальных клеток может продуцировать некоторое количество кислоты (рис. 6) [13]. Следует отметить, что анатомическая близость к слизистой оболочке гортани и ее высокая чувствительность к кислотному повреждению, даже при слабокислой секреции, могут приводить к появлению симптомов. Кроме того, как было показано, продукция слизи даже в отсутствие кислоты индуцирует ларингофарингеальные симптомы [14]. Ги-



Рис. 1. Очаг гетеротопии СОЖ небольших размеров в проксимальном отделе пищевода

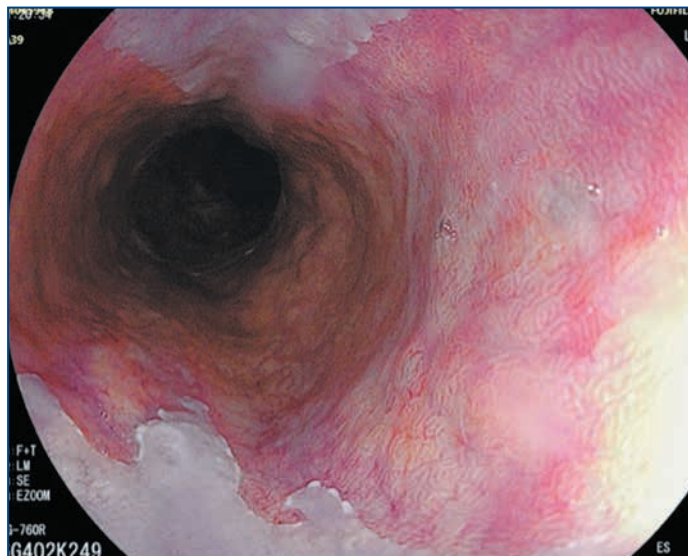


Рис. 2. Циркулярный очаг гетеротопии СОЖ в проксимальном отделе пищевода: осмотр в узком спектре (LCI)

перацидность также может индуцировать хроническое воспаление и ulcerацию слизистой пищевода, расположенной вокруг участка эктопированной СОЖ, и являться редкой причиной развития стриктур. Морфологически «inlet patch» часто ассоциирован с воспалительной инфильтрацией гранулоцитами и плазматическими клетками. Другие гистологические изменения включают атрофию, метаплазию, дисплазию и аденокарциному [8]. В 2004 г. В.Н. von Rahden была предложена классификация, позволяющая структурировать морфологические и клинические проявления гетеротопии СОЖ (табл. 1) [2].

Участки гетеротопии могут быть колонизированы *Helicobacter pylori* (Hр) [4]. Распространенность хеликобактериоза в очагах эктопированной в пищевод СОЖ достигает 82% [11]. Показатели инфицированности, вероятно, коррелируют с распространенностью инфекции Hр в общей популяции. Хотя роль Hр в данной ситуации остается неясной, можно предположить, что он может вызывать изменения, подобные тем, которые наблюдаются в желудке: атрофию, метаплазию, дисплазию и карциному [8].

Диагностика

Основным методом диагностики гетеротопии СОЖ в верхнюю треть пищевода является эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с биопсией. К сожалению, очаги гетеротопии часто пропускаются во время эндоскопии, поскольку проксимальный отдел пищевода или игнорируется, или осматривается бегло [15]. Вероятно, этот факт и объясняет значительное различие данных о распространенности, полученных на основании аутопсии и эндоскопических исследований. При ЭГДС участки СОЖ в проксимальном отделе пищевода визуализируются как округлые или овальные пятна лососевого цвета, бархатистого вида, чаще одиночные, реже встречаются парные и множественные. Поверхность может быть гладкой или зернистой, плоской или слегка приподнятой. Нечасто эктопированная СОЖ представляет собой участок депрессии слизистой оболочки. Большинство «inlet patch» расположены на боковых стенках, как правило, на несколько сантиметров дистальнее верхнего пищеводного сфинктера (на уровне 16–21 см от резцов). Размеры могут варьировать от микроскопических до 3–5 см (см. рис. 1, 2).

Ряд исследований показывает, что эндоскопия с узко-спектральной визуализацией (NBI) увеличивает частоту обнаружения гетеротопии примерно в 3 раза по сравнению со стандартной эндоскопией белого света (рис. 7) [11, 16]. В исследовании С.Л. Cheng et al. [17], включавшем 99 паци-

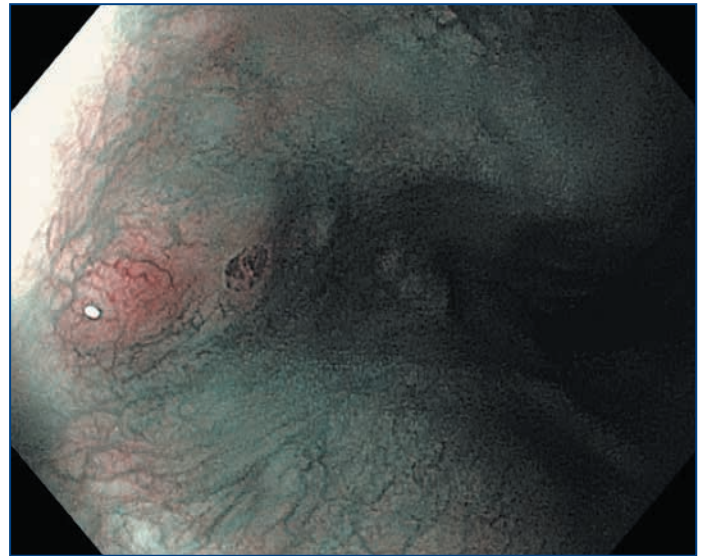


Рис. 3. Мелкий очаг гетеротопии СОЖ, окруженный ретенционными кистами, в проксимальном отделе пищевода (осмотр в узком спектре NBI)

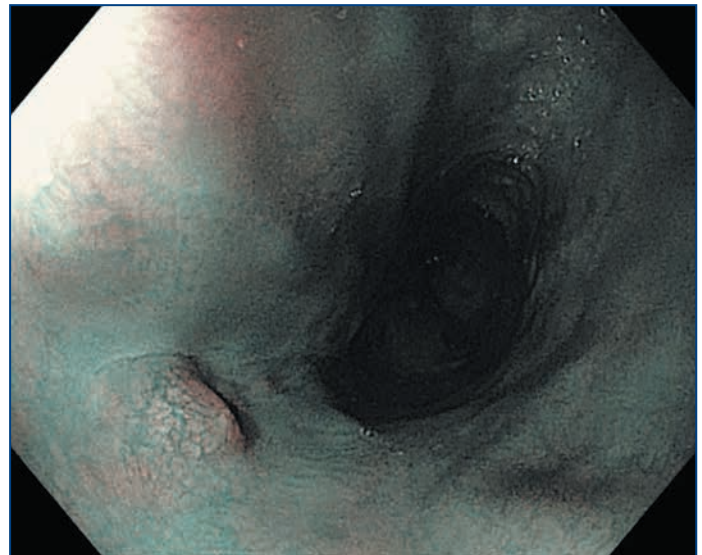


Рис. 4. Ретенционная киста желудочных желез в проксимальном отделе пищевода (осмотр в узком спектре NBI)

ентов с гетеротопией СОЖ в верхней трети пищевода, мелкие очаги гетеротопии у 54% обследуемых при использовании узкого спектра выявлены против 17%, обнаруженных в белом свете. Эти результаты позволяют уверенно реко-

Таблица 1. Клинико-патологическая классификация гетеротопии СОЖ в пищевод [2]

Категория	Описание	Симптомы/находки
I	Бессимптомная	Отсутствуют
II	Симптомная без морфологических изменений	Симптомы ларингофарингеального рефлюкса: кашель, «ком» в горле, першение, осиплость, дискомфорт в горле
III	Симптомная с осложнениями	Стриктуры, свищи, кровотечение
IV	Интраэпителиальная дисплазия (низкая и высокая)	Неспецифичны
V	Инвазивная аденокарцинома: а) макроскопически визуализируемый очаг гетеротопии; б) микроскопический локус гетеротопии	От отсутствия симптомов до дисфагии

мендовать использование виртуальной хромоэндоскопии для диагностики «inlet patch» [16].

C. Blanco et al. [15] предложили использовать частоту выявления участков гетеротопии в проксимальной части пищевода как критерий качества выполнения эндоскопии верхних отделов ЖКТ по аналогии с критерием adenoma detection rate (ADR) при колоноскопии.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Клинические проявления у пациентов с эзофагеальной гетеротопией СОЖ в большинстве случаев отсутствуют. Появление симптомов обусловлено ларингофарингеальным рефлюксом (ЛФР) или осложнениями, связанными с «inlet patch» (перфорации, стриктуры, свищи, а также неопластическая трансформация).

Наибольшую сложность для диагностики вызывают пациенты с симптомами, обусловленными ЛФР: дисфагия, одинофагия, регургитация, охриплость голоса, дискомфорт в горле, першение, жжение, хронический кашель, ощущение «кома» в горле [18]. По данным V. Chong et al. [8], клинические проявления присутствуют у 73,1% пациентов с «inlet patch», доминируют жалобы на боль в горле, охриплость и изжогу. В работах J.S. Vaudet et al. [19] и O.K. Poyrazoglu et al. [20] при наличии гетеротопии СОЖ у пациентов чаще встречается дисфагия, по данным U. Weickert et al. [21] — рецидивирующая охриплость, дисфагия и изжога. В большом исследовании W.L. Neumann et al. [22], включавшем ретроспективный анализ 487 229 пациентов, подвергшихся эндоскопии, показано, что дисфагия, одинофагия, респираторные симптомы и ощущение «кома» являются наиболее частыми симптомами [22]. В литературе отмечена ассоциация гетеротопии СОЖ в верхние отделы пищевода с хроническими отитами и синуситами, бронхиальной астмой [8]. T. Talih et al. [23] предположили, что гетеротопия СОЖ в верхней трети пищевода могла явиться причиной загрудинных болей у пациента, имитирующих приступ нестабильной стенокардии, нуждающейся в проведении коронарной ангиографии. Большинство исследователей указывают на необходимость дальнейших

исследований для изучения потенциальной связи клинических симптомов как с локализацией и/или размерами «inlet patch», так и с морфологическими особенностями гетеротопированной слизистой оболочки [8, 10, 24].

ГЕТЕРОТОПИЯ СОЖ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА ЖКТ

В настоящее время нет четкой позиции, касающейся характера связи пищеводной гетеротопии СОЖ и функциональных расстройств ЖКТ, прежде всего, функциональной диспепсии и неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Требуется уточнения, насколько наблюдаемые симптомы могут быть обусловлены наличием «inlet patch» или отнесены к проявлениям функциональных расстройств. Тем не менее у определенных категорий пациентов информирование о присутствии гетеротопии СОЖ может помочь успокоить их и уменьшить тяжесть симптомов.

В качестве одного из возможных патогенетических механизмов появления симптомов рассматривается альтерация гетеротопической СОЖ колонизировавшим ее *Нр* [10]. Кроме того, имеются данные о нарушении моторики пищевода у пациентов с «inlet patch» [13].

Один из наиболее интересных симптомов — ощущение «кома» в горле (globus sensation), которое встречается у пациентов с «inlet patch» с частотой 1,6–23,1% и более распространено у женщин [10]. Такие больные могут длительно лечиться у психиатров, так как широко известно, что globus sensation считается психогенной проблемой [25]. Ощущение «кома» в горле может возникать из-за повышения давления в верхнем пищеводном сфинктере (ВПС) за счет раздражающего действия «inlet patch» или вследствие рефлекторного сокращения ВПС благодаря дыхательному защитному механизму, вероятно, связанному с рефлюксом. При этом причиной симптомов может быть не только выработка кислоты клетками «inlet patch», но и секреция муцина [14]. Данный факт подтверждается наличием симптомов у пациентов с кардиальным типом гетеротопированной СОЖ и отсутствием эффекта от ингибиторов протонной помпы (ИПП) у некоторых больных. Значимость

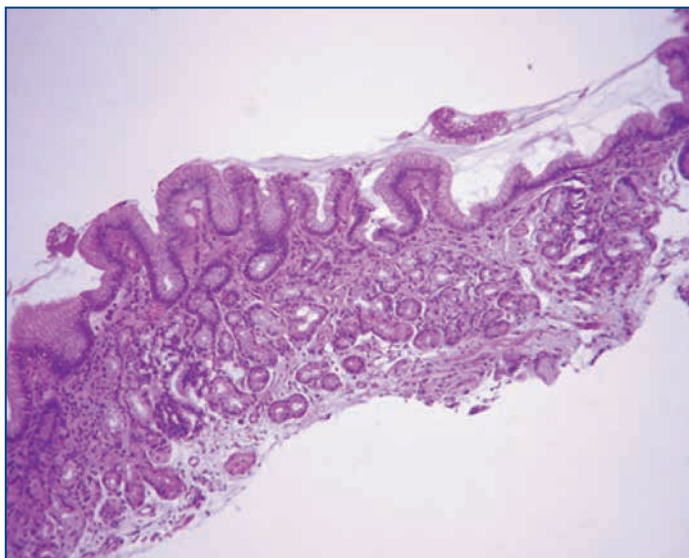


Рис. 5. Гетеротопированная слизистая оболочка желудочного типа с покровно-ямочным эпителием на поверхности, с фундальными и антральными железами. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

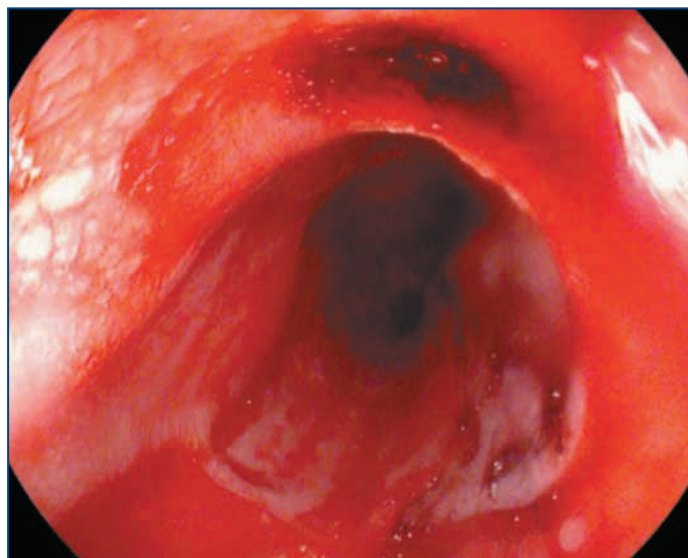


Рис. 6. Кислотопродуцирующая зона в очаге гетеротопии слизистой желудка в проксимальном отделе пищевода, выявленная при хромоэндоскопии 0,2% раствором конго красного

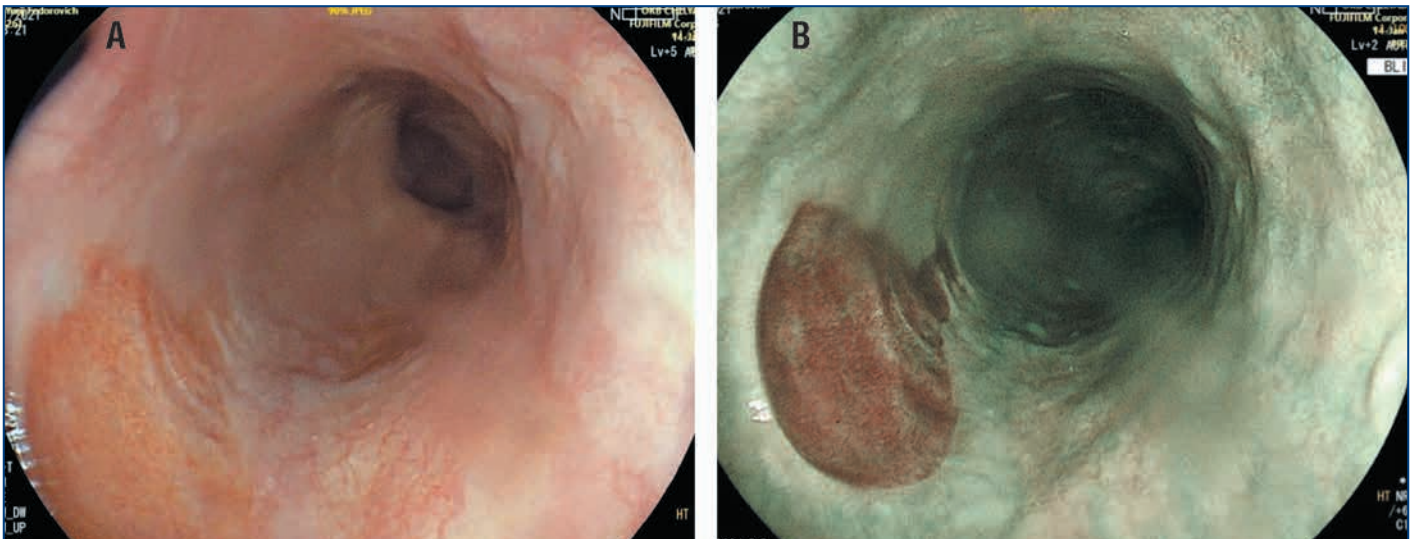


Рис. 7. Гетеротопия СОЖ в проксимальном отделе пищевода: осмотр в белом свете (А) и улучшение визуализации при осмотре в узком спектре (В)

симптомов ЛФР признана клиницистами и привела к изменению Римских критериев IV функциональных гастроинтестинальных расстройств. В дифференциально-диагностический перечень состояний, сопровождающихся ощущением «кома» в горле, внесен «inlet patch» [26].

ГЕТЕРОТОПИЯ СОЖ И ПИЩЕВОД БАРРЕТТА

Одной из тем для дискуссий является ассоциация эзофагеальной гетеротопии СОЖ с пищеводом Барретта. Ряд исследований демонстрирует отсутствие связи, другие авторы констатируют ее наличие [6, 22]. В. Avidan et al. [1] в исследовании «случай — контроль» (53 пациента с «inlet patch» и 4882 — с отсутствием гетеротопии) показали, что пищевод Барретта в 4 раза чаще встречался у пациентов с гетеротопией СОЖ (34% против 9%).

ГЕТЕРОТОПИЯ СОЖ И АДЕНОКАРЦИНОМА ПИЩЕВОДА

Наиболее серьезным вопросом является изучение связи гетеротопии СОЖ с аденокарциномой пищевода. В систематическом обзоре литературы, выполненном в 2017 г. М. Orosey et al. [27], описано всего 43 случая аденокарциномы в проксимальном отделе пищевода, возникшей в локусе желудочной гетеротопии, подавляющее большинство пациентов были мужского пола. Средний возраст пациентов составил $63,6 \pm 11,3$ года. Другие авторы также демонстрируют низкую частоту неоплазий в «inlet patch» — 0–1,56% [28]. На основании этих данных в 2017 г. Британское общество гастроэнтерологов и Ассоциация верхней гастроинтестинальной хирургии Великобритании и Ирландии заключили, что «inlet patch» не требует динамического наблюдения и рутинной биопсии [29]. Большинство исследований показывает, что риск злокачественной трансформации гетеротопированной СОЖ в пищевод не зависит от возраста, расы, массы тела и употребления алкоголя, существенное значение имеет курение (23,7 пачка/лет против 16,3 пачка/лет, $p=0,006$) [30]. В 2019 г. французские исследователи [31] сообщили, что среди пациентов с выявленной мутацией гена CDH1, ассоциированного с высоким риском развития наследственного рака желудка диффузного типа, «inlet patch» обнаружен и морфологически верифицирован у 50%. Однако в этой группе пациентов не зафиксировано ни одного случая рака пищевода на фоне

«inlet patch» [31]. Вслед за этой публикацией Р. Leclercq et al. [24] предположили, что островок цилиндроцитного эпителия в верхней трети пищевода представляет собой потенциальную опасность в отношении развития аденокарциномы у пациентов — носителей мутации гена CDH1, в том числе подвергшихся профилактической гастрэктомии, что обуславливает необходимость прицельного эндоскопического осмотра с забором гистологического материала эктопированной СОЖ в проксимальном отделе пищевода [24].

ЛЕЧЕНИЕ

Единого подхода к терапии пациентов с пищевой гетеротопией СОЖ не разработано. Практически все авторы склоняются к мнению, что бессимптомная желудочная гетеротопия пищевода не требует лечения [1]. При наличии жалоб показана кислотосупрессивная терапия ИПП для купирования симптомов, обусловленных секреторной кислотой. Длительность назначения ИПП четко не определена, но считается оправданной тактика, применяемая при лечении ГЭРБ: терапия «step-down» или «step-up» в течение 4–8 нед., с последующим назначением ИПП по требованию. Если, несмотря на высокую дозу ИПП, есть рецидивы, добавление антагонистов H_2 -рецепторов вечером может предотвратить ночной кислотный прорыв. Интересно, что одно исследование показало уменьшение размеров локуса гетеротопии после курса ИПП [11].

Неэффективность консервативных мер является показанием к полному эндоскопическому либо хирургическому удалению очагов гетеротопии, причем эндоскопические абляционные методы являются предпочтительными.

В последние годы появилось несколько публикаций об использовании радиочастотной абляции (РЧА) для лечения гетеротопии СОЖ в проксимальном отделе пищевода [32]. В 2015 г. R.H. Cartabuke сообщил об успешном выполнении эндоскопической мукозальной резекции участка высокой дисплазии в «inlet patch» в сочетании с РЧА всей области гетеротопии, локализованной на расстоянии от 19 до 22 см от резцов и охватывающей 75% окружности пищевода. Последующее обследование через 6 мес. показало полную эрадикацию участка гетеротопии [18].

A. Meining et al. [33] изучили влияние аргоно-плазменной коагуляции (АПК) (мощность коагуляции составила 60 Вт, скорость потока аргона — 2 л/мин) на купирование симптомов у 10 пациентов с наличием гетеротопированной СОЖ и жалобами на чувство «кома» в горле и/или боль в горле. Авторы отметили существенное улучшение самочувствия больных, практически полное исчезновение указанных симптомов через 8 нед. после проведенной терапии [33]. В проспективном рандомизированном исследовании пациентов с аналогичными жалобами M. Vajbouj et al. [14] продемонстрировали, что у 82% пациентов, которым выполнили АПК, значительно уменьшился дискомфорт в горле, а у 90% эндоскопически зафиксировано полное исчезновение участков гетеротопии по сравнению с отсутствием таковых у пациентов группы контроля [14]. На следующем этапе исследования по истечении 27 мес. наблюдения АПК оценена как успешная у 74% пациентов [34]. В метаанализе 6 исследований по применению АПК у симптомных пациентов с гетеротопией СОЖ в верхнюю треть пищевода ответ на терапию был зафиксирован более чем у 80% пациентов. Медиана времени наблюдения в этих исследованиях составляла от 1 мес. до 36 мес. [14].

При наличии осложнений, таких как стриктуры и фиброз, показана биопсия для исключения малигнизации и проведение дилатации. Y. Shimamura et al. [35] продемонстрировали случай успешной баллонной дилатации стриктуры проксимального отдела пищевода, обусловленной наличием циркулярного «inlet patch» протяженностью 3 см у пациента 67 лет с дисфагией.

Наличие дисплазии и рака в локусе гетеротопии требует выполнения алгоритмов, принятых в онкологии, предусматривающих сочетание хирургического вмешательства с химиолучевой терапией.

Эндоскопическая резекция слизистой оболочки была описана в 1 случае дисплазии высокой степени [18] и у 6 пациентов с ранней формой аденокарциномы пищевода [36]. У двух из этих пациентов не было никаких признаков заболевания в течение 12 мес. и 31 мес. наблюдения соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническое значение гетеротопии СОЖ в верхние отделы пищевода является недостаточно изученным. Совершенствование эндоскопического исследования, прицельный осмотр проксимальной части пищевода позволяют уточнить частоту эзофагеального «inlet patch». Имеющиеся данные указывают на связь пищеводной гетеротопии СОЖ с симптомами ЛФР, данные о связи «inlet patch» с функциональными расстройствами ЖКТ и пищеводом Барретта противоречивы. В настоящее время развиваются подходы к терапии пациентов с пищеводной гетеротопией СОЖ, включая широкий спектр современных эндоскопических методик. Привлечение внимания клиницистов к этой проблеме и проведение дальнейших исследований могут послужить основой для совершенствования лечебно-диагностических подходов к гетеротопии СОЖ в верхние отделы пищевода.

Литература

1. Rusu R., Ishaq S., Wong T. et al. Cervical inlet patch: new insights into diagnosis and endoscopic therapy. *Frontline Gastroenterol.* 2018;9(3):214–220. DOI: 10.1136/flgastro-2017-100855.

- Lupu V.V., Ignat A., Paduraru G. et al. Heterotopic Gastric Mucosa in the Distal Part of Esophagus in a Teenager: Case Report. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(42): e1722. DOI: 10.1097/MD.0000000000001722.
- Макушина А.А., Трухманов А.С., Сторонова О.А. и др. Клиническое наблюдение пациентки с множественными эрозиями пищевода и очагами кислотопродуцирующей желудочной гетеротопии в верхне-, средне- и нижнегрудном отделах пищевода, обсемененными *H. pylori*, в сочетании с *H. pylori*-ассоциированным гастритом. *Вопросы детской диетологии*. 2020;18(1):64–69. [Makushina A.A., Trukhmanov A.S., Storonova O.A. et al. A case report of a patient with multiple erosions of the esophagus and multiple acid-producing gastric heterotopia in the upper, middle and lower esophagus, contaminated by *H. pylori* in combination with chronic *H. pylori*-associated gastritis. *Pediatric Nutrition*. 2020;18(1):64–69 (in Russ.)]. DOI: 10.20953/1727-5784-2020-1-64-69.
- Alagozlu H., Simsek Z., Unal S. et al. Is there an association between *Helicobacter pylori* in the inlet patch and globus sensation? *World J Gastroenterol* 2010;16:42–47. DOI: 10.3748/wjg.v16.i1.42.
- López-Colombo A., Jiménez-Toxqui M., Gogea-cochea-Guillén P.D. et al. Prevalence of esophageal inlet patch and clinical characteristics of the patients. *Rev Gastroenterol Mex.* 2019;84(4):442–448. DOI: 10.1016/j.rgm.2018.07.003.
- Peitz U., Vieth M., Evert M. et al. The prevalence of gastric heterotopia of the proximal esophagus is underestimated, but preneoplasia is rare — correlation with Barrett's esophagus. *BMC Gastroenterol.* 2017;17:87. DOI: 10.1186/s12876-017-0644-3.
- Fang Y., Chen L., Chen D.F. et al. Prevalence, histologic and clinical characteristics of heterotopic gastric mucosa in Chinese patients. *World J Gastroenterol.* 2014;20(46):17588–17594. DOI: 10.3748/wjg.v20.i46.17588.
- Chong V.H. Heterotopic gastric mucosal patch of the proximal esophagus. In: *Gastrointestinal Endoscopy*. Croatia: InTech Publishing. 2011:125–148.
- Behrens C., Yen P.P. Esophageal inlet patch. *Radiol Res Pract.* 2011;2011:460890. DOI: 10.1155/2011/460890.
- Ciocalteu A., Popa P., Ionescu M., Gheonea D.I. Issues and controversies in esophageal inlet patch. *World J Gastroenterol.* 2019;25(30):4061–4073. DOI: 10.3748/wjg.v25.i30.4061.
- Chong V.H. Clinical significance of heterotopic gastric mucosal patch of the proximal esophagus. *World J Gastroenterol.* 2013;19(3):331–338. DOI: 10.3748/wjg.v19.i3.331.
- Meining A., Bajbouj M. Erupted cysts in the cervical esophagus result in gastric inlet patches. *Gastrointest Endosc.* 2010;72(3):603–605. DOI: 10.1016/j.gie.2010.05.008.
- Korkut E., Bektaş M., Alkan M. et al. Esophageal motility and 24-h pH profiles of patients with heterotopic gastric mucosa in the cervical esophagus. *Eur J Intern Med.* 2010;21(1):21–24. DOI: 10.1016/j.ejim.2009.10.009.
- Bajbouj M., Becker V., Eckel F. et al. Argon plasma coagulation of cervical heterotopic gastric mucosa as an alternative treatment for globus sensations. *Gastroenterology.* 2009;137(2):440–444. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.04.053.
- Blanco C., Teusabá E., Russi K. A case report of circumferential presentation with stricture of heterotopic gastric mucosa in the cervical esophagus. *Revista Colombiana de Gastroenterología.* 2015;30(2):225–231.
- Al-Mammari S., Selvarajah U., East J.E. et al. Narrow band imaging facilitates detection of inlet patches in the cervical oesophagus. *Dig Liver Dis.* 2014;46(8):716–719. DOI: 10.1016/j.dld.2014.05.001.
- Cheng C.L., Lin C.H., Liu N.J. et al. Endoscopic diagnosis of cervical esophageal heterotopic gastric mucosa with conventional and narrow-band images. *World J Gastroenterol.* 2014;20(1):242–249. DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.242.
- Cartabuke R.H., Thota P.N. High-grade dysplasia in thoracic inlet patch treated by focal endoscopic mucosal resection and radiofrequency ablation. *Gastrointest Endosc.* 2015;81(5):1297–1298. DOI: 10.1016/j.gie.2014.12.004.
- Baudet J.S., Alarcón-Fernández O., Sánchez Del Río A., Aguirre-Jaime A., León-Gómez N. Heterotopic gastric mucosa: a significant clinical entity. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41(12):1398–1404. DOI: 10.1080/00365520600763094.
- Poyrazoglu O.K., Bahcecioglu I.H., Dagli A.F. et al. Heterotopic gastric mucosa (inlet patch): endoscopic prevalence, histopathological, demographical and clinical characteristics. *Int J Clin Pract.* 2009;63(2):287–291. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2006.01215.x.
- Weickert U., Wolf A., Schröder C. et al. Frequency, histopathological findings, and clinical significance of cervical heterotopic gastric mucosa (gastric inlet patch): a prospective study in 300 patients. *Dis Esophagus.* 2011;24(2):63–68. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2010.01091.x.
- Neumann W.L., Luján G.M., Genta R.M. Gastric heterotopia in the proximal esophagus («inlet patch»): Association with adenocarcinomas arising in Barrett mucosa. *Dig Liver Dis.* 2012;44(4):292–296. DOI: 10.1016/j.dld.2011.11.008.
- Talih T., Arslan E., Talih G., Sipahi M. Inlet patch mimicking unstable angina pectoris. *Turk J Surg.* 2020;36(2):229–232. DOI: 10.5578/turksurg.4165.
- Leclercq P., Jadot V., Bours V. et al. Inherited CDH1 pathogenic variant: is there a place for surveillance of esophageal gastric inlet patch? *Therap Adv Gastroenterol.* 2020;13:1756284820916399. DOI: 10.1177/1756284820916399.
- Harvey P.R., Theron B.T., Trudgill N.J. Managing a patient with globus pharyngeus. *Frontline Gastroenterol.* 2018;9(3):208–212. DOI: 10.1136/flgastro-2017-100844.
- Drossman D.A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology.* 2016; S0016–5085 (16) 00223–7. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.

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

Потенциальная роль кишечной микробиоты в формировании болезни Альцгеймера

К.м.н. Г.Р. Бикбавова, С.И. Лопата, к.м.н. М.Б. Кидалов, профессор В.А. Ахмедов

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск

РЕЗЮМЕ

За последние 10 лет ведущие специалисты по изучению патогенеза болезни Альцгеймера (БА) предположили, что в развитии БА ведущую роль могут играть иммуноопосредованные системные воспалительные реакции. Нами обобщены литературные данные о потенциальном влиянии нарушений функций кишечной микробиоты на развитие БА. Использовались литературные источники с ресурсов Google Scholar, PubMed. Как известно, некоторые из представителей кишечной микрофлоры продуцируют гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК), имеющую нейропротективную функцию и способную подавлять иммунные воспалительные реакции, а также участвовать в пролиферации нейронов-предшественников. Кишечная микробиота участвует в синтезе серотонина, который играет решающую роль в процессах обучения, формировании памяти и высших когнитивных функций, которые страдают при БА. Низкое содержание кишечных *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* снижает количество ГАМК и серотонина в кишечнике и ЦНС, что может опосредовать запуск каскада системной воспалительной реакции и нарушение высших когнитивных функций. *Lactobacillus* в числе продуктов метаболизма продуцируют 3-(3'-гидроксифенил)-пропионовую кислоту и 3-гидроксибензойную кислоту, которые способны тормозить сборку β -амилоида из белка-предшественника, следовательно, поддержание физиологической функции *Lactobacillus* может играть одну из ключевых ролей в профилактике развития БА.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, амилоидный каскад, кишечная микробиота, микробиом, дисбиотические процессы, антибиотикотерапия, синдром системного воспалительного ответа.

Для цитирования: Бикбавова Г.Р., Лопата С.И., Кидалов М.Б., Ахмедов В.А. Потенциальная роль кишечной микробиоты в формировании болезни Альцгеймера. РМЖ. 2021;6:93–95.

ABSTRACT

Potential role of the gut microbiota in the development of Alzheimer's disease

G.R. Bikbavova, S.I. Lopata, M.B. Kidalov, V.A. Akhmedov

Omsk State Medical University, Omsk

Over the past 10 years, leading experts in the study of Alzheimer's disease (AD) pathogenesis have suggested that immune-mediated systemic inflammatory responses may play a leading role in AD development. We have summarized the literature data on the potential impact of gut microbiota disorders on AD development. Publications from Google Scholar and PubMed resources were used in this study. It is known that some gut microflora representatives produce gamma-aminobutyric acid (GABA), which has a neuroprotective function and can inhibit immune-inflammatory responses, as well as participate in the proliferation of neuronal precursor cells. The gut microbiota participates in the synthesis of serotonin, which plays a crucial role in the processes of learning, memory formation, and higher cognitive functions that are affected in AD. A low amount of intestinal *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* reduces the amount of GABA and serotonin in the intestine and central nervous system, which can mediate the launch of a systemic inflammatory response cascade and impaired higher cognitive functions. *Lactobacillus* among the metabolic products produces 3-(3'-hydroxyphenyl) —propionic acid and 3-hydroxybenzoic acid, which can inhibit the assembly of β -amyloid from the protein precursor. Therefore, the maintenance of *Lactobacillus* physiological function can play a key role in AD prevention.

Keywords: Alzheimer's disease, amyloid cascade, gut microbiota, microbiome, dysbiotic processes, antibiotic therapy, systemic inflammatory response syndrome.

For citation: Bikbavova G.R., Lopata S.I., Kidalov M.B., Akhmedov V.A. Potential role of the gut microbiota in the development of Alzheimer's disease. RMJ. 2021;6:93–95 (in Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера (БА) — гетерогенное нейродегенеративное заболевание, основу которого составляет внеклеточное отложение β -амилоида в виде бляшек (сенильные бляшки), а также необратимое перерождение нейронов в функционально неактивные тельца с содержанием агрегированного гиперфосфорилированного τ -белка в виде фибрилл [1].

Болезнь Альцгеймера дебютирует чаще всего после 65 лет (95% случаев), реже — до 65 лет (5% случаев). Из-

вестно, что 1–2% случаев БА обусловлены наследственными факторами, болезнь наследуется аутосомно-доминантно, проявляется в очень раннем возрасте и имеет крайне неблагоприятное течение [1].

Раньше ведущим звеном в патогенезе БА считался амилоидный каскад — комплекс реакций, в результате которых избыточно синтезировался нейротоксичный β -амилоид. Однако в последнее десятилетие многие данные свидетельствуют о недостаточном уровне доказательности гипотезы амилоидного каскада в патогене-

зе БА [2]. Группой ученых экспериментально доказано, что терапия таргетными препаратами не тормозит сборку β-амилоида, из чего следует, что в патогенезе БА могут играть роль и другие факторы [3].

Ряд авторов полагают, что возрастные (у людей старше 70 лет) качественные и количественные изменения микрофлоры кишечника способствуют формированию системного воспалительного ответа, который обуславливает развитие многих заболеваний, включая БА [3, 4]. В работе В.А. Зуева [5] обобщенно представлена роль inflamm-aging (воспаление-старение) — слабовыраженного хронического воспаления иммунного генеза, не связанного с инфекционным процессом, обусловленного повышением содержания воспалительных цитокинов и играющего свою роль в патогенезе БА (рис. 1).



Рис. 1. Схема развития слабой хронической воспалительной реакции при ускоренном старении иммунной системы в сочетании с окислительным стрессом, вызываемым дисфункцией митохондрий [5]

Роль кишечной микробиоты

Микробиота различных отделов ЖКТ отличается качественным и количественным разнообразием: желудок содержит около 10¹ микробных клеток на 1 г содержимого, двенадцатиперстная кишка — 10³ клеток, тощая кишка — 10⁴ клеток, подвздошная — 10⁷ клеток, ободочная кишка содержит 10¹² микробных клеток на 1 г содержимого [6]. Количество бактерий увеличивается от проксимального отдела ЖКТ к дистальному. Примечательно, что толстая кишка содержит 70% всех микроорганизмов экосистемы человека. В ней преобладают облигатные анаэробы, их содержание в этом отделе пищеварительного тракта превышает количество аэробов в 1000 раз [7, 8].

На основании молекулярного анализа, выполненного методом секвенирования 16SpPHK, выявили, что у взрослых микрофлора толстой кишки представлена 4 известными типами бактерий, включающих следующих представителей родов [6, 9]:

- 1) Firmicutes: *Bacillus*, *Acetobacter*, *Clostridium*, *Ruminococcusa*, *Lachnospiraceae*, *Roseburia*, *Faecalibacterium*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Heliobacterium*, *Heliospirillum*, *Leuconostoc*, *Mycoplasma*, *Spiroplasma*, *Sporomusa*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*;
- 2) Bacteroidetes: *Bacteroides*, *Prevotella*, *Parabacteroides*, *Alistipes*, *Porphyromonas*, *Chlorobium*, *Flavobacterium*, *Chlamidia*, *Prostheco bacter*, *Verrucomicrobium*;
- 3) Actinobacteria: *Bifidobacterium*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, *Arthrobacter*, *Micrococcus*, *Francia*, *Mycobacterium*;
- 4) Proteobacteria: *Enterobacteriaceae*, *Shigella*, *Salmonella*, *Escherichia*, *Desulfovibri*, *Klebsiella*, *Moraxella*.

Функции микробиоты кишечника заключаются в синтезе симбиотическими бактериями ферментов, участвующих в метаболизме белков, углеводов, липидов, нуклеиновых кислот, синтезе витаминов, короткоцепочечных жирных кислот, антимикробных веществ, гормонов, аминокислот, а также в иммуномодуляции, детоксикации, усилении активности пищеварительных ферментов и эвакуации содержимого ЖКТ [10]. Нарушение физиологической микробиоты кишечника может оказывать негативное действие на общее состояние макроорганизма, ее патогенный потенциал заключается в стимуляции образования медиаторов воспаления, сенсибилизации с различными аллергическими проявлениями, формировании патогенных

клонов путем конъюгации, трансдукции, трансформации, колонизации слизистой оболочки кишечника с развитием патологических состояний [11]. Эти иммунные проявления также вписываются в «гигиеническую гипотезу», объясняющую рост распространенности аутоиммунной патологии в целом. Суть ее сводится к тому, что в современном обществе происходит уменьшение контакта с микробными антигенами за счет улучшения санитарного состояния окружающей среды, широкого использования антибактериальных препаратов [12].

Важно рассмотреть влияние кишечной микрофлоры на нейротропные механизмы: *Lactobacillus* в процессе метаболизма продуцируют 3-(3'-гидроксифенил)-пропионовую кислоту и 3-гидроксибензойную кислоту. Ряд работ демонстрируют их способность тормозить сборку β-амилоида из белка-предшественника [13]. Продемонстрирован схожий принцип действия уролитинов, которые также являются метаболитами бактерий рода *Lactobacillus*. Авторы высказали предположение, что сохранение функций *Lactobacillus* может играть одну из ключевых ролей в профилактике развития БА [13].

Также некоторые из представителей кишечной микрофлоры являются продуцентами гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), выполняющей среди прочего нейротропную функцию: ГАМК способна подавлять иммунные воспалительные реакции [14], а также активно участвовать в пролиферации нейронов-предшественников через нейротрофический фактор и в формировании синапсов [8, 14]. Авторы также утверждают, что кишечная микробиота участвует в синтезе серотонина, который играет решающую роль в процессах обучения, формировании памяти и высших когнитивных функций, которые страдают при БА. Авторы, обобщая данные, приходят к заключению, что низкое содержание кишечных *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* снижает количество ГАМК и серотонина в кишечнике и ЦНС, что может опосредовать запуск каскада системной воспалительной реакции и нарушение высших когнитивных функций [14].

В другом исследовании выявлена корреляционная зависимость между повышением уровня провоспалительных цитокинов С-Х-С участка хемокина лиганда 2, интерлейкина 1β (формируют inflamm-aging) и повышением провоспалительных медиаторов *Escherichia/Shigella* с одновременным снижением противовоспалительных медиаторов *Eubacterium rectale* [15]. Подобное повышение цитокинов

выявлено и в ином независимом исследовании [16] и связано с дисбиотическими процессами в кишечнике на фоне приема антибиотиков широкого спектра действия (АШСД). Обе группы исследователей сходятся во мнении, что нарушения функций микробиоты причастны к патогенезу БА и что их влияние на развитие нейродегенеративных заболеваний требует дальнейшего изучения [15, 16].

Влияние антибиотикотерапии на состав кишечной микробиоты и функционирование ЦНС

Качественные и количественные нарушения в микробиоте кишечника могут быть обусловлены не только пожилым возрастом, особенностями питания и образа жизни, но и индуцированы искусственно нерациональным применением антибактериальных препаратов. Множество исследований подтверждают влияние химиопрепаратов на состав микрофлоры: в контролируемом исследовании экспериментальному животному перорально каждые 12 ч вводили ванкомицин, метронидазол и ампициллин, затем сравнивали содержание в кале пробиотических микроорганизмов с контрольным образцом: после приема данных препаратов исследователи отметили замещение большей части микробиотической популяции *Bacteroides* на протеобактерии и бактерии рода *Pseudomonas* [17]. Результатом данных исследований стал вывод о значительном влиянии АШСД на кишечную микрофлору [16, 17].

Ряд исследователей экспериментально на животных воссоздали модель рутинной антибиотикотерапии [16]: препараты (меропенем, цефоперазон/сульбактам) давали перорально в течение 4 дней, по прошествии которых было проведено бактериологическое исследование кала в сравнении с контрольным образцом. В экспериментальном образце наблюдалось значительное снижение разнообразия флоры со снижением количества пробиотических микроорганизмов (*Lactobacillus*). Также в данном исследовании было отмечено параллельное повышение сывороточных воспалительных цитокинов, включая повышение концентрации VАСЕ1 — фактора, играющего ключевую роль в образовании β -амилоида. Данное повышение сохранялось и после прекращения введения антибиотиков, что указывает на развитие вялотекущего хронического системного воспаления.

Важную роль в нарушении нейропротективных механизмов при дисбиотических процессах играет тип антибиотика. Ванкомицин, неомицин и бацитрацин не абсорбируются из ЖКТ в системный кровоток, действуя только в пределах просвета кишки, а метронидазол и миноциклин всасываются и проникают через гематоэнцефалический барьер, непосредственно влияя на ЦНС (например, миноциклин способен ингибировать противовоспалительную функцию микроглии). Это позволяет оценить влияние АШСД на ЦНС объективнее: при приеме неабсорбируемых антибиотиков можно доподлинно изучить влияние изменения микробиоты на ЦНС, в то время как при приеме абсорбируемых антибиотиков необходимо также учитывать, кроме ассоциированных с микрофлорой эффектов, и непосредственное влияние антибиотика на ЦНС — такие данные, по мнению многих авторов, следует интерпретировать с осторожностью [18, 19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Влияние нарушений микробиоты кишечника на развитие БА по иммуноопосредованному механизму является перспективной и актуальной темой современности и заслуживает дальнейшего изучения. Уже сейчас есть убедительные доказательства того, что нарушения микробиотических связей между представителями микрофлоры кишечника играют важную роль в запуске каскада иммунновоспалительных системных реакций, которые по современным представлениям составляют основу патогенеза БА. Наиболее изучено влияние *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, являющихся продуцентами факторов защиты ЦНС, так что в современных реалиях при наличии широкого выбора антибиотиков назначать их следует только по адекватным показаниям, чтобы избежать дисбиотических нарушений.

Литература

- Long J.M., Holtzman D.M. Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. Cell. 2019;179(2):312–339. DOI: 10.1016/j.cell.2019.09.001.
- Ricciarelli R., Fedele E. The Amyloid Cascade Hypothesis in Alzheimer's Disease: It's Time to Change Our Mind. Current Neuropharmacology. 2019;15(6):926–935. DOI: 10.2174/1570159X15666170116143743.
- Castellani R.J., Plascencia-Villa G., Perry G. The amyloid cascade and Alzheimer's disease therapeutics: theory versus observation. Lab Invest. 2019;99:958–970. DOI: 10.1038/s41374-019-0231-z.
- Thevaranjan N., Puchta A., Schulz C. et al. Age-Associated Microbial Dysbiosis Promotes Intestinal Permeability, Systemic Inflammation, and Macrophage Dysfunction. Cell Host Microbe. 2017;21(4):455–466. DOI: 10.1016/j.chom.2017.03.002.
- Зуев В.А. Иммунологическая теория патогенеза болезни Альцгеймера: факты и гипотезы. Современные проблемы науки и образования. 2019;4. (Электронный ресурс.) URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28961> (дата обращения: 18.01.2021). [Zuev V.A. Immunological theory of Alzheimer's disease pathogenesis: facts and hypotheses. Modern problems of science and education. 2019;4. (Electronic resource.) URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28961> (accessed date: 18.01.2021) (in Russ.)].
- Sekirov I., Russell S.L., Antunes L.C., Finlay B.B. Gut microbiota in health and disease. Physiol Rev. 2010;90(3):859–904. DOI: 10.1152/physrev.00045.2009.
- Jandhyala S.M., Talukdar R., Subramanyam C. et al. Role of the normal gut microbiota. World J Gastroenterol. 2015;21(29):8787–8803. DOI: 10.3748/wjg.v21.i29.8787.
- Zhuo L., Zhu H., Zhang L., Qin C. The intestinal microbiome and Alzheimer's disease: A review. Animal Models and Experimental Medicine. 2018;1(3):180–188. DOI: 10.1002/ame2.12033.
- Qin J., Li R., Raes J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature. 2010;464:59–65. DOI: 10.1038/nature08821.
- Aleksandrova K., Romero-Mosquera B., Hernandez V. Diet, gut microbiome and epigenetics: emerging links with inflammatory bowel diseases and prospects for management and prevention. Nutrients. 2017;9: e962. DOI: 10.3390/nu9090962.
- Мазанкова Л.Н., Рыбальченко О.В., Николаева И.В. Микродисбиоз и эндогенные инфекции: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. [Mazankova L.N., Rybalchenko O.V., Nikolaeva I.V. Microdysbiosis and endogenous infection: a guide for physicians. M.: GEOTAR-Media; 2018 (in Russ.)].
- Sasaki M., Klapproth J.M. The Role of Bacteria in the Pathogenesis of Ulcerative Colitis. J Signal Transduct. 2012;2012:704953. DOI: 10.1155/2012/704953.
- Park J.Y., Choi J., Lee Y. et al. Metagenome analysis of bodily microbiota in a mouse model of Alzheimer disease using bacteria-derived membrane vesicles in blood. Exp Neurol. 2017;26:369–379. DOI: 10.5607/en.2017.26.6.369.
- Tian J., Lu Y., Zhang H. et al. Gamma-aminobutyric Acid Inhibits T Cell Autoimmunity and the Development of Inflammatory Responses in a Mouse Type 1 Diabetes Model. J Immunol. 2004;173(8):5298–5304. DOI: 10.4049/jimmunol.173.8.5298.
- Cattane A., Cattani N., Galluzzi S. et al. Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly. Neurobiol Aging. 2017;49:60–68. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.08.019.
- Gu S.L., Gong Y., Zhang J. et al. Effect of the Short-Term Use of Fluoroquinolone and β -Lactam Antibiotics on Mouse Gut Microbiota. Infect Drug Resist. 2020;13:4547–4558. DOI: 10.2147/IDR.S281274.
- Zarrinpar A., Chaix A., Xu Z.Z. et al. Antibiotic-induced microbiome depletion alters metabolic homeostasis by affecting gut signaling and colonic metabolism. Nat Commun. 2018;9(1):2872. DOI: 10.1038/s41467-018-05336-9.
- Cryan J.F., O'Riordan K.J., Cowan C.S. et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. Physiological Reviews. 2019;99(4):1877–2013. DOI: 10.1152/physrev.00018.2018.
- Angelucci F., Cechova K., Amlerova J. et al. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. J Neuroinflammation. 2019;16(1):108. DOI: 10.1186/s12974-019-1494-4.

Дефицит и недостаточность витамина D, факторы риска и его коррекция у людей пожилого возраста

К.м.н. Ю.А. Сафонова^{1,2}, д.м.н. Н.В. Торопцова²

¹ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить уровень обеспеченности витамином D людей пожилого и старческого возраста, выявить факторы, способствующие его снижению, и оценить эффективность проводимой заместительной терапии.

Материал и методы: в проспективное когортное исследование, выполненное с 2016 по 2018 г., включено 506 людей в возрасте 65 лет и старше (354 женщины и 152 мужчины), медиана возраста которых составила 74 [68; 78] года, не принимавших препараты, содержащие витамин D за 6 мес. до начала исследования. Пациенты были распределены в 3 возрастные группы: 243 человека в возрасте 65–74 года (48,0%), 223 человека 75–84 лет (44,1%) и 40 человек 85 лет и старше (7,9%). Всем включенным в исследование было проведено антропометрическое исследование, был рассчитан показатель индекса массы тела (ИМТ). Уровень физической активности определяли по опроснику IPAQ. Содержание 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) определяли методом иммунохемилюминесцентного анализа. Исследование проводили в период низкой инсоляции с сентября по май. Оценка эффективности терапии проводили через 3 и 12 мес. среди 202 пациентов, завершивших исследование.

Результаты исследования: дефицит и недостаточность 25(OH)D выявлены у 86,4% людей старше 65 лет. Риск дефицита витамина D повышался с увеличением возраста обследованных и достигал 77,5% у лиц в возрасте 85 лет и старше ($p < 0,01$), а также был выше у лиц с недостаточным ИМТ (относительный риск (ОР) = 1,39; 95% ДИ 1,24–1,55; $p < 0,0001$), у людей с ожирением (ОР = 1,23; 95% ДИ 1,06–1,42; $p = 0,0057$) и низкой физической активностью (ОР = 1,37; 95% ДИ 1,12–1,68; $p = 0,0021$). Всем пациентам с гиповитаминозом D проведена его коррекция с использованием колекальциферола, что позволило достичь адекватного уровня 25(OH)D в 91,3% случаев и сохранить его в течение 12 мес. у 90,6% пациентов на фоне поддерживающей дозы витамина D.

Заключение: выявлена высокая частота гиповитаминоза D среди лиц пожилого и старческого возраста; адекватная коррекция позволяет не только нормализовать уровень витамина D, но и сохранить его оптимальным.

Ключевые слова: дефицит витамина D, гиповитаминоз D, пожилой возраст, коррекция статуса витамина D, колекальциферол.

Для цитирования: Сафонова Ю.А., Торопцова Н.В. Дефицит и недостаточность витамина D, факторы риска и его коррекция у людей пожилого возраста. РМЖ. 2021;6:96–100.

ABSTRACT

Vitamin D deficiency and insufficiency, risk factors and its correction in the elderly patients

Yu.A. Safonova^{1,2}, N.V. Toroptsova²

¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg

²Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow

Aim: to study the vitamin D level in elderly and senile patients, to identify factors that contribute to its decrease and to evaluate the efficacy of the replacement therapy.

Patients and Methods: a prospective cohort study conducted from 2016 to 2018 included 506 people aged 65 years and older (354 women and 152 men), whose median age was 74 [68; 78] years, who did not take vitamin D preparations 6 months before the start of the study. Patients were divided into three age groups: group 1 – 243 patients aged 65–74 years (48.0%), group 2 – 223 patients aged 75–84 years (44.1%), and group 3–40 patients aged 85 years and older (7.9%). All those included in the study underwent an anthropometric measurement and calculation of the body mass index (BMI). The level of physical activity was determined by the International Physical Activity Questionnaires (IPAQ). The content of 25-hydroxy vitamin D (25(OH)D) was determined by immunochemiluminescence analysis. The study was conducted during a period of low insolation from September to May. The therapy efficacy was evaluated after 3 and 12 months among 202 patients who completed the study.

Results: deficiency and insufficiency of 25(OH)D was detected in 86.4% of patients over 65 years of age. The risk of vitamin D deficiency increased with increasing age and reached 77.5% of people aged 85 years and older ($p < 0.01$), and was also higher in persons with insufficient BMI (relative risk (RR) = 1.39; 95% CI: 1.24–1.55; $p < 0.0001$), in obese people (RR = 1.23; 95% CI: 1.06–1.42; $p = 0.0057$) and low physical activity (RR = 1.37; 95% CI: 1.12–1.68; $p = 0.0021$). All patients with hypovitaminosis D underwent its correction using cholecalciferol, which allowed to achieve an adequate level of 25(OH)D in 91.3% of cases and maintain it for 12 months in 90.6% of patients with a maintaining dose of vitamin D.

Conclusion: a high incidence of hypovitaminosis D was revealed among the elderly and senile patients; its adequate correction allowed not only to normalize but also to maintain its optimal level.

Keywords: vitamin D deficiency, hypovitaminosis D, elderly age, correction of vitamin D level, cholecalciferol.

For citation: Safonova Yu.A., Toroptsova N.V. Vitamin D deficiency and insufficiency, risk factors and its correction in the elderly patients. RMJ. 2021;6:96–100 (in Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

Низкий уровень витамина D представляет собой мировую проблему, затрагивающую большую часть людей всех возрастных групп. Результаты обследования пожилого населения Европы показали, что дефицит витамина D в среднем наблюдался у 47% женщин и 36% мужчин, а в странах Азии он обнаружен у 80% лиц старше 65 лет [1].

Низкий уровень витамина D выявлен у 54–59% населения стран Африки и у 71,1% обследованных жителей Северной Америки [2, 3]. Исследования, проведенные в Российской Федерации, также продемонстрировали высокую распространенность дефицита и недостаточности витамина D. Территория нашей страны расположена выше 41° северной широты и находится в зоне низкой инсоляции, что связано с большим зенитным углом солнца, который еще больше увеличивается в зимние месяцы. Это приводит к тому, что солнечные лучи фильтруются через озоновый слой под более косым углом, вследствие чего интенсивность солнечного излучения еще больше уменьшается, в то время как 80% витамина D в организме человека синтезируется кожей под воздействием солнечного коротковолнового ультрафиолетового облучения спектра В (длина волны 290–315 нм).

По данным различных отечественных исследователей, частота гиповитаминоза и дефицита витамина D колеблется от 82% до 100% в зависимости от региона проживания и возраста обследованных лиц [4–11].

В настоящее время в нашей стране стартовал федеральный проект «Разработка и реализация программы системной поддержки и повышения качества жизни граждан старшего поколения» [12], включающий комплекс мер, направленных на профилактику падений и переломов у лиц пожилого и старческого возраста. У людей пожилого возраста дефицит и недостаточность витамина D связаны как с эндогенными факторами (нарушением синтеза витамина D с возрастом), так и с внешними причинами, обусловленными недостаточной инсоляцией и нарушением питания. Низкий уровень витамина D приводит к увеличению резорбции костной ткани и снижению минеральной плотности костей, а вследствие этого к повышенному риску переломов. Кроме того, он может повлечь деструкцию мышечных волокон, что отражается на их функциональном состоянии, и явиться дополнительной причиной переломов вследствие повышенного риска падений.

Для оценки статуса витамина D используется определение уровня кальцидиола (25(OH)D) в сыворотке крови, который имеет, в отличие от других дериватов витамина D, длительный период распада (в среднем 15 дней), поэтому рекомендован в качестве маркера содержания витами-

на D в организме человека [13]. Диагностические пороги концентрации 25(OH)D хорошо известны, для наглядности приводим их в таблице 1 [13, 14].

Важно помнить, что для коррекции дефицита и недостаточности витамина D Российской ассоциацией эндокринологов рекомендованы различные схемы вмешательства (табл. 2) [14].

Возможно применение как высоких, так и низких доз нативного витамина D, при этом отмечается, что колекальциферол является более предпочтительным препаратом, чем эргокальциферол [14].

Большинство когортных исследований в России выполнено на группах людей в возрасте до 70 лет, что не позволяет дать объективную оценку статуса витамина D у лиц старших возрастных групп, не были изучены факторы, предрасполагающие к развитию у них гиповитаминоза D, а также не определены адекватные и безопасные схемы его коррекции.

Целью настоящего исследования было изучить уровень обеспеченности витамином D людей пожилого и старческого возраста, выявить факторы, способствующие его снижению, и оценить эффективность проводимой заместительной терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В наблюдательное исследование, выполненное с 2016 г. по 2018 г., включены 506 человек в возрасте 65 лет и старше (354 женщины и 152 мужчины), медиана возраста которых составила 74 [68; 78] года, не принимавших препараты, содержащие витамин D за 6 мес. до начала исследования. Набор пациентов проводился на базе СПб ГБУЗ «КРБ № 25» (г. Санкт-Петербург). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол клинического исследования был одобрен этическим комитетом больницы. Работа является частью научной темы № НИОКТР АААА-А19–119021190150–6 «Разработка методов комплексной терапии заболеваний костно-мышечной системы».

Пациенты были распределены в 3 возрастные группы: 243 человека в возрасте 65–74 года (48,0%), 223 человека 75–84 лет (44,1%) и 40 человек 85 лет и старше (7,9%).

Всем включенным в исследование было проведено антропометрическое исследование, на основании показателей роста и массы тела был рассчитан показатель индекса массы тела (ИМТ) по формуле А. Quetelet: масса тела / рост² (кг/м²). Уровень физической активности определяли по опроснику IPAQ (International Physical Activity Questionnaire — международный опросник по фи-

Таблица 1. Уровни 25(OH)D в сыворотке крови, соответствующие порогу вмешательства [13, 14]

Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови	Определение	Способ коррекции
<10 нг/мл (<25 нмоль/л)	Выраженный дефицит витамина D (часто сопровождается проявлениями остеопороза)	Медикаментозное лечение препаратами витамина D с целью насыщения
<20 нг/мл (<50 нмоль/л)	Дефицит витамина D	Медикаментозное лечение препаратами витамина D с целью насыщения
20–30 нг/мл (50–75 нмоль/л)	Недостаточность витамина D (субоптимальное поступление)	Требуются добавки с целью умеренного увеличения поступления витамина D
30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л)	Адекватное содержание витамина D (норма)	Вмешательство не требуется
>150 нг/мл (>375 нмоль/л)	Токсический уровень витамина D	Требуется отмена добавок до снижения концентрации до нормального уровня

Таблица 2. Схемы лечения дефицита и недостаточности витамина D [14]

Коррекция дефицита витамина D	Суммарная нагрузочная доза витамина D, МЕ
При уровне 25(ОН)D <20 нг/мл	
50 000 МЕ еженедельно в течение 8 нед. внутрь	400 000
200 000 МЕ ежемесячно в течение 2 мес. внутрь	400 000
150 000 МЕ ежемесячно в течение 3 мес. внутрь	450 000
7 000 МЕ в день — 8 нед. внутрь	392 000
При уровне 25(ОН)D 20–29 нг/мл	
50 000 МЕ еженедельно в течение 4 нед. внутрь	200 000
200 000 МЕ однократно внутрь	200 000
150 000 МЕ однократно внутрь	150 000
7 000 МЕ в день — 4 нед. внутрь	196 000
Поддержание уровней витамина D >30 нг/мл	
1000–2000 МЕ ежедневно внутрь	
6000–14 000 МЕ однократно в неделю внутрь	

зической активности). Содержание 25-гидроксивитамина D (25(ОН)D) определяли методом иммунохемилюминесцентного анализа на аппарате Architect i2000 (США) с помощью лабораторных наборов (Abbot, США). Исследование проводили в период низкой инсоляции — с сентября по май. Полученные результаты были проанализированы с учетом клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов (2015) [14]. Всем пациентам с гиповитаминозом D проводилась его коррекция в дозах, рекомендованных Российской ассоциацией эндокринологов, с последующим переходом на поддерживающую дозу [14]. Оценку эффективности терапии проводили через 3 и 12 мес. среди 202 пациентов, завершивших исследование.

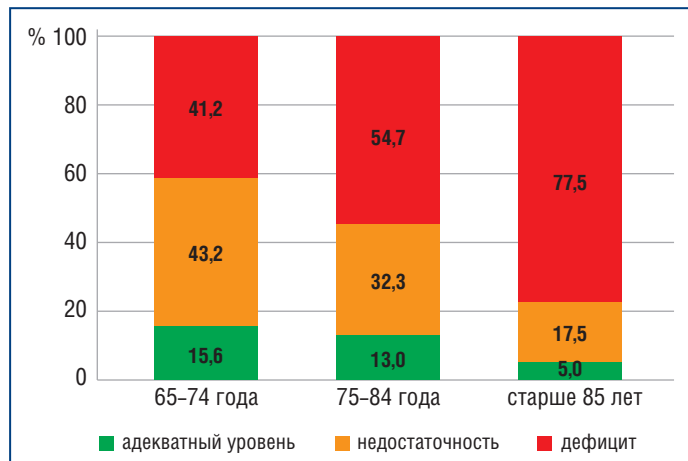


Рис. 1. Частота дефицита, недостаточности и адекватного уровня витамина D у пожилых людей в зависимости от возраста

Статистическая обработка выполнена с использованием программной системы Statistica for Windows (версия 10, лицензия BXXR310F964808FA-V). При нормальном распределении данные были представлены в виде средней арифметической (M) ± стандартное отклонение (σ) или в процентах. Данные, не имеющие нормального распределения, выражены через медиану (Me), 25 и 75 перцентили [Q1; Q3]. Различия считались статистически значимыми при величине $p < 0,05$. Результаты качественных показателей представлены в виде абсолютного числа наблюдений, относительной частоты наблюдений (в%) и точного биномиального 95% доверительного интервала (ДИ) для доли (интервал Клоппера — Пирсона). Сравнение исследуемых факторов в группах осуществляли с расчетом относительного риска (ОР) и 95% ДИ. Эффективность проводимого лечения у пожилых людей оценивали на основе построения ДИ для разности относительных частот в связанных группах.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средние значения 25(ОН)D в сыворотке крови в изучаемой выборке пациентов составили $20,8 \pm 8,2$ нг/мл (уро-

Таблица 3. Факторы, связанные с дефицитом и недостаточностью витамина D у людей пожилого и старческого возраста

Показатель	Пациенты с недостаточностью витамина D (n=184)			Пациенты с дефицитом витамина D (n=253)		
	ОР	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ	p
Возраст 85 лет и старше / 65–74 года	1,06	0,74–1,52	0,76	1,30	1,13–1,48	0,0002
ИМТ дефицит/нормальный ¹	1,45	1,28–1,65	<0,0001	1,39	1,24–1,55	<0,0001
ИМТ ожирение/нормальный ¹	1,16	0,93–1,45	0,18	1,23	1,06–1,42	0,0057
Физическая активность низкая/высокая ²	1,20	0,99–1,46	0,063	1,37	1,12–1,68	0,0021

Примечание. ¹ индекс массы тела (ИМТ) по индексу Кетле в соответствии с рекомендациями ВОЗ; ² физическая активность по международному опроснику физической активности IPAQ.

Таблица 4. Динамика уровня витамина D у пожилых людей через 12 мес. на фоне терапии витамином D₃ (n=202)

Статус витамина D	До лечения		После лечения		Разность относительных частот (до и после лечения)		
	n (%)	95% ДИ	n (%)	95% ДИ	Δ%	95% ДИ	p
Адекватный	28 (13,9)	9,4–19,4	183 (90,6)	86,2–94,2	-0,881	(-0,926) – (-0,836)	<0,05
Недостаточность	73 (36,1)	29,5–43,2	19 (9,4)	5,8–13,8	0,173	0,096–0,251	<0,05
Дефицит	101 (50,0)	42,9–57,1	0 (0,0)	0,0–0,5	0,713	0,650–0,776	<0,05

ДЕТРИМАКС® АКТИВ

вень его варьировал от 2,3 нг/мл до 70,7 нг/мл), при этом у людей в возрасте 65–74 года его концентрация была $22,2 \pm 7,0$ нг/мл, в 75–84 года — $20,2 \pm 6,0$ нг/мл, в возрасте 85 лет и старше — $16,2 \pm 9,1$ нг/мл ($p < 0,001$). Средний уровень 25(OH)D у мужчин составил $20,6 \pm 8,4$ нг/мл, а у женщин — $20,8 \pm 8,3$ нг/мл ($p = 0,077$). Среди обследованных дефицит витамина D выявлен у 253 человек (50%), недостаточность — у 184 (36,4%), а адекватный его уровень — у 69 (13,6%). Доля лиц с дефицитом витамина D увеличивалась с 41,2% в возрасте 65–74 лет до 77,5% в возрасте 85 лет и старше ($p < 0,01$) (рис. 1).

Не было получено различий в распространенности гиповитаминоза D в зависимости от пола обследованных лиц: так, 81,8% мужчин и 86,6% женщин имели его низкий уровень ($p > 0,05$).

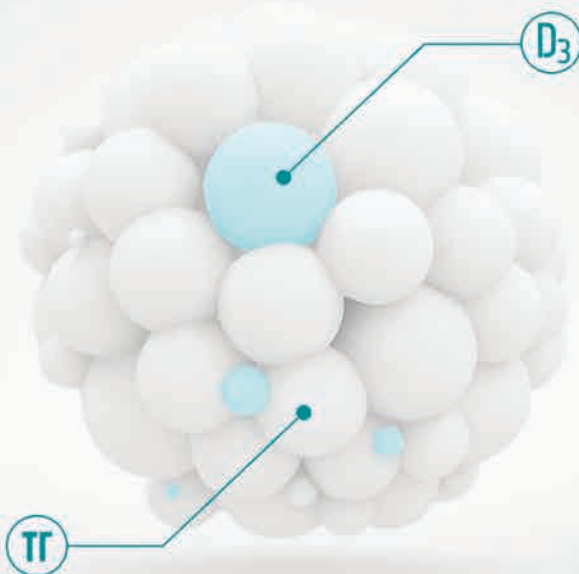
Нами проведен анализ факторов, возможно, влияющих на развитие гиповитаминоза D (табл. 3).

Выявлено, что пожилые люди с дефицитом витамина D были старше по возрасту по сравнению с лицами с недостаточностью и адекватным статусом витамина D ($p = 0,018$). Средние значения и медиана ИМТ не различались у лиц с разным уровнем обеспеченности витамином D ($p > 0,05$), однако у людей с низкой массой тела ($ИМТ < 18,5$ кг/м²) или ожирением ($ИМТ \geq 30$ кг/м²) дефицит витамина D встречался чаще по сравнению с лицами, имевшими нормальный или избыточный вес ($18,5 \leq ИМТ < 30$ кг/м²) ($p < 0,001$). Риск обнаружения дефицита или недостаточности витамина D был выше на 39–45% у лиц с дефицитом массы тела и на 23% у пациентов с ожирением по сравнению с людьми с нормальным ИМТ. Низкая физическая активность обнаружена у 77,9% пожилых людей вне зависимости от статуса витамина D, вместе с тем его дефицит и недостаточность чаще выявляли среди людей с гиподинамией (84,2%), чем у физически активных лиц (15,8%) ($p < 0,001$). У лиц с низкой физической активностью дефицит витамина D развивался в 1,37 (95% ДИ 1,12–1,68) раза чаще, чем у физически активных пожилых людей ($p = 0,0021$).

С учетом высокой частоты дефицита и недостаточности витамина D как в общей выборке людей пожилого и старческого возраста, так и у пациентов с возраст-ассоциированными болезнями костно-мышечной системы проведен анализ эффективности использования нативных форм витамина D в дозах, рекомендованных Российской ассоциацией эндокринологов [14]. Так, лицам с недостаточностью и дефицитом витамина D назначали суммарную насыщающую дозу колекальциферола 50 000 МЕ в течение 4 нед. и 8 нед. соответственно, а для поддержания адекватного статуса витамина D пациентам был рекомендован прием колекальциферола в дозе 2000 МЕ/сут. Через 3 мес. от начала терапии у 91,3% был достигнут адекватный статус витамина D и лишь у 8,7% сохранялась его недостаточность. Лица с ранее выявленным дефицитом витамина D в среднем достигли уровня 25(OH)D в сыворотке крови $33,2$ [$31,0$; $38,7$] нг/мл ($p < 0,001$), а лица с предшествующей недостаточностью — $35,1$ [$30,7$; $39,5$] нг/мл ($p < 0,001$).

Через 12 мес. повторное исследование уровня витамина D показало, что у 90,6% людей сохранялся адекватный статус витамина D, а у 9,4% выявлялась его недостаточность (табл. 4).

Ни у одного из участников клинического наблюдения не было выявлено уровня 25(OH)D < 20 нг/мл. Границы



**ЧИСТЫЙ* масляный раствор
холекальциферола во флаконе
с удобным дозатором!**



* не содержит бензиловый спирт, арахисовое масло, ароматизаторы, красители, подсластители.

D₃ - холекальциферол, TG - среднецепочечные триглицериды

000 «Юнифарм», 115162, г. Москва,
ул. Шаболовка, д. 31, стр. Б, Россия, тел.: +7 (495) 995-77-67

Свидетельство о государственной регистрации: № АМ.01.48.01.003.R.000013.02.21 от 19.02.2021 г.



95% ДИ для разности относительных частот лежали в интервале [0,650–0,776] у пожилых людей с ранее выявленным дефицитом витамина D и в интервале [0,096–0,251] у лиц с недостаточностью витамина D ($p < 0,05$). В ходе наблюдения среди участников не было зафиксировано случаев падений и переломов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленной работе частота гиповитаминоза D среди людей в возрасте 65–84 лет была высокой и составила 86,4%. Если в возрастной группе 65–74 года частота дефицита и недостаточности витамина D была практически одинаковой (41,2% и 43,2% случаев), то в возрасте 85 лет и старше превалировал дефицит витамина D, который был диагностирован у 77,5% лиц этой возрастной категории. Нами не получено различий в распространенности низкого уровня 25(OH)D в зависимости от пола обследованных лиц, что подтверждается результатами систематического обзора J. Hilger et al., в который были включены 195 исследований с общим количеством участников около 170 тыс. человек из 44 стран мира, продемонстрировавшего, что обеспеченность витамином D не зависела от пола пациентов [15]. В то же время имеются отдельные исследования, выполненные в странах Европы, Ближнего Востока и Южной Америки, в которых дефицит витамина D чаще выявлялся среди женщин по сравнению с мужчинами [16, 17]. Нами также установлено, что как ожирение, так и дефицит массы тела, а также низкая физическая активность ассоциируются с дефицитом витамина D, что согласуется с результатами зарубежных исследований [18, 19].

Для профилактики дефицита витамина D рекомендуется употребление в пищу содержащих его продуктов (например, дикий лосось, рыбий жир, грибы шиитаке (сушеные) и некоторые другие). Однако практически ни один из доступных продуктов питания не содержит достаточно количества витамина D, которое необходимо для удовлетворения потребности организма. Риск развития дефицита витамина D за счет снижения его поступления с пищей повышается у вегетарианцев, при наличии лактозной недостаточности или заболеваний ЖКТ, сопровождающихся нарушением абсорбции витамина D [20].

Для поддержания достаточного уровня 25(OH)D в сыворотке крови рекомендуется дополнительный прием нативной формы витамина D₃, при этом в возрасте после 50 лет — круглогодично, и, кроме того, среди лиц с повышенным ИМТ или получающих лечение глюкокортикоидами. В настоящее время применяются различные формы колекальциферола в виде водного или масляного растворов, капсул и таблеток. Таблетированное средство Детримакс[®], которое представлено двумя дозировками витамина D₃ — 1000 МЕ и 2000 МЕ, позволяет проводить точное дозирование и индивидуальный подбор дозы, а также обеспечивает высокую приверженность терапии. Помимо этого, имеется каплевая форма для взрослых Детримакс[®] Актив в виде масляного раствора, содержащего 500 МЕ колекальциферола в 1 капле. Это средство не содержит сахара, ароматизаторов, красителей и Е-добавок, а кроме того, Детримакс[®] Актив оснащен удобной помпой-дозатором, позволяющей точно и быстро отмерить необходимую дозу витамина D, что снижает риск случайного превышения дозы и разлития содержимого флакона.

В связи с высокой частотой дефицита и недостаточности витамина D в обследованной выборке была проведена его коррекция с использованием колекальциферола в дозе 50 000 МЕ в течение 4 нед. (при недостаточности) или 8 нед. (при дефиците) с последующим переходом на поддерживающую дозу 2000 МЕ/сут. В результате адекватный статус витамина D был достигнут у 91,3% пожилых людей, что было подтверждено при контроле анализа крови на 25(OH)D через 3 мес. после включения в исследование. Через 12 мес. на фоне поддерживающей дозы (2000 МЕ/сут) он оставался на достаточном уровне у 90,6% пациентов, при этом дефицита витамина D не выявлено ни у одного из участников исследования, независимо от возраста и пола наблюдавшихся лиц. За 12-месячный период среди пожилых лиц не было случаев падений и переломов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенная работа продемонстрировала высокую частоту гиповитаминоза D среди лиц пожилого и старческого возраста, а адекватная его коррекция позволила не только нормализовать, но и сохранить оптимальный уровень 25(OH)D, способствуя профилактике падений и переломов, представляющих угрозу жизни у данного контингента пациентов.

Работа является частью научной темы № НИОКТР АААА-А19–119021190150–6 «Разработка методов комплексной терапии заболеваний костно-мышечной системы».

Благодарность

Редакция благодарит компанию ООО «Юнифарм» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Литература

- Cashman K.D., Dowling K.G., Škrabáková Z. et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr.* 2016;103:1033–1044.
- Mogire R.M., Mutua A., Kimita W. et al. Prevalence of vitamin D deficiency in Africa: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Global Health.* 2020;8:e134–e142.
- Kennel K.A., Drake M.T., Hurley D.L. Vitamin D. Дефицит у взрослых: Когда тестировать и как лечить. *Mayo Clin. Proc.* 2010;85(8):752–758.
- Каронова Т.Л., Гринева Е.Н., Никитина И.Л. и др. Уровень обеспеченности витамином D жителей Северо-Западного региона РФ (г. Санкт-Петербург и г. Петрозаводск). *Остеопороз и остеопатия.* 2013;16(3):3–7. [Karonova T.L., Grineva E.N., Nikitina I.L. et al. The level of vitamin D supply in residents of the North-West region of the Russian Federation (St. Petersburg and Petrozavodsk). *Osteoporosis and Osteopathy.* 2013;16(3):3–7 (in Russ.).]
- Маркова Т.Н., Марков Д.С., Маркелова Т.Н. и др. Распространенность дефицита витамина D и факторов риска остеопороза у лиц молодого возраста. *Вестник Чувашского университета.* 2012;234(3):441–446. [Markova T.N., Markova D.S., Markelova T.N. et al. Prevalence of vitamin D deficiency and risk factors for osteoporosis in young people. *Bulletin of the Chuvash University.* 2012;234(3):441–446 (in Russ.).]
- Малыевская С.И., Кострова Г.Н., Лебедев А.В. Уровни витамина D у представителей различных групп населения города Архангельска. *Экология человека.* 2018;356(1):60–64. [Malyevskaya S.I., Kostrova G.N., Lebedeva A.V. Vitamin D levels in representatives of various population groups in the city of Arkhangelsk. *Human ecology.* 2018;356(1):60–64 (in Russ.).]
- Спасич Т.А., Лемешевская Е.П., Решетник Л.А. и др. Гигиеническое значение дефицита витамина D у населения Иркутской области и пути его профилактики. *Бюллетень ВШЦ СО РАМН.* 2014;100(6):44–47. [Spasich T.A., Lemeshevskaya E.P., Reshetnik L.A. et al. Hygienic significance of vitamin D deficiency in the population of the Irkutsk region and ways of its prevention. *Bulletin VSNTS SB RAMS.* 2014;100(6):44–47 (in Russ.).]
- Нурлыгаянов Р.З., Сыртланова Э.Р. Распространенность дефицита витамина D у лиц старше 50 лет, постоянно проживающих в Республике Башкортостан, в период минимальной инсоляции. *Остеопороз и остеопатия.* 2012;15(3):7–9. [Nurlygayanov R.Z., Syrtlanova E.R. The prevalence of vitamin D deficiency in persons over 50 years old, permanently residing in the Republic of Bashkortostan, during the period of minimal insolation. *Osteoporosis and Osteopathy.* 2012;15(3):7–9 (in Russ.).]

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

Интегральные гематологические индексы как маркер развития пострезекционной печеночной недостаточности

Профессор С.С. Дунаевская, К.В. Сачивко, А.А. Косик, М.А. Бережная, к.м.н. А.Н. Наркевич

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

РЕЗЮМЕ

Введение: острая печеночная недостаточность — наиболее грозное осложнение после резекции печени, характеризующееся острым, быстроразвивающимся поражением печени.

Цель исследования: определить особенности изменений интегральных гематологических индексов (ИГИ), оценить их диагностическую ценность у пациентов при развитии пострезекционной печеночной недостаточности.

Материал и методы: в исследование вошло 54 пациента, среди них 32 (59%) женщины (средний возраст пациентов — 59,5 [49,7; 66] года), которым была выполнена сегментарная резекция или гемигепатэктомия по поводу злокачественных и доброкачественных новообразований печени. Пациенты были разделены на две группы: 1-ю группу (n=44) составили пациенты, у которых в послеоперационном периоде не было диагностировано пострезекционной печеночной недостаточности, у пациентов 2-й группы (n=10) послеоперационный период осложнился развитием печеночной недостаточности. У всех пациентов при поступлении, а также на 3-и сутки после операции исследовали показатели общего анализа крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, определяли значения лейкоцитарных индексов клеточной реактивности.

Результаты исследования: при сравнительном анализе интегральных гематологических индексов у пациентов с различным течением послеоперационного периода выявлены статистически значимые различия большинства исходных показателей. Установлено, что лейкоцитарный индекс интоксикации, рассчитанный по формуле Я.Я. Кальф-Калифа, модифицированный лейкоцитарный индекс интоксикации Б.А. Рейса, модифицированный лейкоцитарный индекс интоксикации В.К. Островского и гематологический показатель интоксикации в послеоперационном периоде в группе пациентов с печеночной недостаточностью достоверно ($p=0,005$, $p=0,041$, $p=0,041$, $p=0,001$ соответственно) отличались от показателей пациентов без печеночной недостаточности. Повышение данных индексов может служить ранним диагностическим критерием развития пострезекционной печеночной недостаточности.

Заключение: метод подсчета интегральных гематологических индексов является простым и дешевым методом диагностики, который можно применять, имея только результаты лейкоцитарной формулы. Определение диагностически значимых индексов в динамике можно использовать как прогностический и скрининговый метод выявления пострезекционной печеночной недостаточности.

Ключевые слова: печеночная недостаточность, резекция печени, диагностика, скрининг, интегральные гематологические показатели, лейкоцитарный индекс.

Для цитирования: Дунаевская С.С., Сачивко К.В., Косик А.А. и др. Интегральные гематологические индексы как маркер развития пострезекционной печеночной недостаточности. РМЖ. 2021;6:101–104.

ABSTRACT

Integral hematological indices as a marker of the postresection liver failure

S.S. Dunaevskaya, K.V. Sachivko, A.A. Kosik, M.A. Berezhnaya, A.N. Narkevich

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

Background: acute liver failure is the most dangerous complication after liver resection, characterized by acute, rapidly developing a hepatic injury.

Aim: to determine the patterns of changes in the integral hematological indices (IHI), to assess their diagnostic value in patients with the development of postresection liver failure (PLF).

Patients and Methods: the study included 54 patients, among them 32 (59%) women (the average age of patients was 59.5 [49.7; 66] years), who underwent segmental resection or hemihepatectomy for malignant and benign liver tumors. The patients were divided into two groups: group 1 (n=44) — consisted of patients who had not been diagnosed with PLF in the postoperative period, group 2 (n=10) — the postoperative period was complicated by the development of hepatic failure. In all patients at admission, as well as on the 3rd day after surgery, the indicators of the complete blood count with the calculation of the WBC count were studied, and the values of the leukocyte indices of cellular reactivity were determined.

Results: IHI comparative analysis in patients with different postoperative period revealed statistically significant differences in most of the base indicators. It was found that the leukocyte intoxication index by J.J. Kalf-Kalif, modified leukocyte intoxication index of B.A. Reis, modified leukocyte intoxication index of V.K. Ostrovsky and hematological intoxication index in the postoperative period in the group of patients with the liver failure significantly ($p=0.005$, $p=0.041$, $p=0.041$, $p=0.001$, respectively) differed from the indicators of patients without liver failure. An increase in these indices can serve as an early diagnostic criterion for PLF development.

Conclusion: the method of calculating IHI is a simple and cheap diagnostic method that can be used only with the results of the leukocyte formula. The determination of diagnostically significant indices in dynamics can be used as a prognostic and screening method for detecting PLF.

Keywords: liver failure, liver resection, diagnosis, screening, integral hematological indices, leukocyte index.

For citation: Dunaevskaya S.S., Sachivko K.V., Kosik A.A. et al. Integral hematological indices as a marker of the postresection liver failure. RMJ. 2021;6:101–104 (in Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

Острая печеночная недостаточность (ОПН) — одно из наиболее частых осложнений после резекции печени, характеризующееся острым, быстроразвивающимся поражением печени. Исход заболевания зависит от различных факторов, но в первую очередь от своевременной диагностики и правильной этиотропной и патогенетической терапии [1–3].

Оперативное лечение очаговых заболеваний печени остается чаще всего методом выбора и единственным способом достижения радикального результата лечения пациентов с объемными образованиями печени доброкачественного и злокачественного генеза [4, 5]. Локализация и размер опухоли, особенности сосудистой структуры печени, а также желание хирурга радикально удалить опухоль и минимизировать риск рецидива болезни требуют обширных резекций печени. По мнению разных авторов, объем паренхимы печени, удаленной при обширных резекциях, может составлять 50–80% от ее объема [6–12].

Для ранней диагностики послеоперационных осложнений эффективны оценка и динамика показателей интегральных гематологических индексов, позволяющих оценить степень интоксикационного синдрома и выраженность неспецифического иммунного ответа [13–15], однако в доступной нам литературе исследований, посвященных изменениям показателей интегральных гематологических показателей при развитии пострезекционной печеночной недостаточности, не было найдено.

Цель исследования: определить особенности изменений интегральных гематологических индексов, оценить их диагностическую ценность у пациентов при развитии пострезекционной печеночной недостаточности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 54 пациента, из них 32 (59%) женщины, находившиеся в хирургических отделениях ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России и КГБУЗ «КККОД им. А.И. Крыжановского» в период с 2018 по 2020 г. Средний возраст пациентов составил 59,5 [49,7; 66] года, индекс массы тела — 26,6 [22,3; 30,5] кг/м².

Обследованные больные имели следующие показания к проведению резекции печени: первичный рак печени — 15 (28%) человек, метастатические поражения печени — 29 (54%), паразитарные заболевания печени — 3 (5%), доброкачественные образования печени — 7 (13%). Были выполнены следующие операции: у 36 (67%) пациентов — сегментарная резекция печени, у 10 (18%) — левосторонняя гемигепатэктомия и у 8 (15%) — правосторонняя гемигепатэктомия. В послеоперационном периоде проводилась терапия, которая назначалась с учетом особенностей проведенной операции и состояния пациента. Средняя продолжительность нахождения больных в стационаре составила 14 [10,25; 25] дней.

Пациенты были разделены на две клинические группы: 1-ю группу (n=44) составили пациенты, у которых в послеоперационном периоде не было диагностировано пострезекционной печеночной недостаточности, у пациентов 2-й группы (n=10) послеоперационный период осложнился развитием печеночной недостаточности.

У всех пациентов при поступлении, а также в динамике (на 3-и сутки после операции) исследовали показатели общего анализа крови с подсчетом лейкоцитарной формулы.

Определяли значения следующих лейкоцитарных индексов клеточной реактивности: лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по формуле Я.Я. Кальф-Калифа, модифицированный лейкоцитарный индекс интоксикации (МЛИИ) Б.А. Рейса, МЛИИ В.К. Островского, индекс резистентности организма (ИРО), ядерный индекс Г.Д. Даштаянца (ЯИ), реактивный ответ нейтрофилов (РОН) (Хабиров Т.Ш., 2000), индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК), индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ (ИЛСОЭ), лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ИЛГ), лейкоцитарный индекс (ЛИ), индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (ИСНЛ), индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ), индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ), индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛЭ), гематологический показатель интоксикации (ГПИ), изменения показателей оценивались по средним нормативным значениям.

Обработку данных, полученных в результате исследования, выполняли с помощью программы Statistica 6.1, а результаты представляли в виде процентов (%) и в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей Me [Q1; Q3]. Для оценки статистической значимости различий между группами применяли точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из таблицы 1, до операции практически у половины больных 1-й группы интегральные гематологические показатели соответствовали нормальным значениям, тогда как после операции значения практически всех индексов выходили за пределы референсных показателей. Так, например, ИРО и до, и после операции был выше нормативных значений. Показатель РОН до операции был ниже нормы, составив 1,17, а на 3-и сутки после операции произошло увеличение почти в 4 раза от референсных значений — до 10,77. ИЛГ в динамике снизился с 3,56 до 1,04, став ниже нормы. ЛИ исходно был несколько снижен, продолжил снижаться в послеоперационном периоде. ИСЛМ продемонстрировал аналогичную динамику, а ИСНЛ, напротив, вырос относительно практически нормальных исходных значений. ИСНМ до операции был существенно ниже нормы, а после операции был в пределах нормальных значений (см. таблицу 1).

После операции в 1-й группе произошло изменение следующих индексов, значения которых в предоперационном периоде были в пределах нормальных границ: повышение ЛИИ, МЛИИ Рейса, МЛИИ Островского, ИСЛК, ГПИ, снижение ИСЛЭ. Можно предположить, что в ходе операционного стресса в раннем послеоперационном периоде нарастает эндотоксикоз, а также активность неспецифического иммунитета, что обусловлено операционной травмой [13, 15].

Динамика ЯИ и ИСЛМ была статистически незначимой. Для всех остальных индексов установлена статистически значимая разница значений показателей до и после операции ($p < 0,001$).

При анализе интегральных гематологических индексов у пациентов 2-й группы выявлено (см. табл. 1), что до и после операции часть показателей соответствовала норме, а часть показателей изменялась в большую или меньшую сторону относительно референсных значе-

Таблица 1. Показатели интегральных гематологических индексов у пациентов групп наблюдения в периоперационном периоде

Интегральный гематологический индекс	Контроль	1-я группа			2-я группа			p
		До операции (1)	После операции (2)	p	До операции (3)	После операции (4)	p	
ЛИИ	0,72 [0,29; 1,16]	0,63 [0,5; 0,7]	2,04 [1,66; 2,87]	0,001	2,01 [1,42; 2,19]	3,36 [3,07; 4,09]	0,007	p _{1,3} =0,001 p _{2,4} =0,005
МЛИИ Б.А. Рейса	1,82 [1,47; 2,18]	1,77 [1,63; 2,03]	4,88 [3,94; 6,14]	0,001	3,65 [2,6; 3,94]	6,04 [5,35; 7,74]	0,005	p _{1,3} =0,001 p _{2,4} =0,041
МЛИИ В.К. Островского	1,82 [1,47; 2,18]	1,77 [1,63; 2,03]	4,88 [3,94; 6,14]	0,001	3,65 [2,6; 3,9]	6,04 [5,35; 7,74]	0,005	p _{1,3} =0,001 p _{2,4} =0,041
ИРО	75 [50; 100]	163,3 [128,8; 260,5]	104,2 [77,2; 142,4]	0,001	51,35 [43,8; 82,4]	56,47 [47,1; 95,8]	0,285	p _{1,3} =0,001 p _{2,4} =0,148
ЯИ	0,15 [0,06; 0,23]	0,19 [0,16; 0,21]	0,13 [0,09; 0,22]	0,086	0,15 [0,12; 0,16]	0,14 [0,08; 0,23]	0,959	p _{1,3} =0,009 p _{2,4} =0,73
РОН	2,02 [1,8; 2,23]	1,17 [0,83; 1,77]	10,72 [6,13; 24,7]	0,001	12,2 [8,5; 15]	19,95 [11,4; 60,3]	0,203	p _{1,3} =0,001 p _{2,4} =0,178
ИСЛК	2,03 [1,72; 2,33]	1,94 [1,77; 2,22]	5,66 [4,26; 7,33]	0,001	3,88 [2,84; 4,19]	6,56 [6,14; 8,58]	0,005	p _{1,3} =0,001 p _{2,4} =0,076
ИЛСОЭ	0,94 [0,08; 1,8]	0,55 [0,36; 1,19]	1,8 [0,99; 2,97]	0,001	0,78 [0,4; 1,2]	1,8 [0,63; 2,5]	0,169	p _{1,3} =0,806 p _{2,4} =0,373
ИЛГ	4,16 [3,87; 4,45]	3,56 [3,06; 3,98]	1,04 [0,80; 1,56]	0,001	1,87 [1,55; 2,15]	0,77 [0,59; 0,92]	0,005	p _{1,3} =0,001 p _{2,4} =0,084
ЛИ	0,43 [0,39; 0,47]	0,36 [0,31; 0,41]	0,1 [0,08; 0,16]	0,001	0,18 [0,15; 0,22]	0,078 [0,059; 0,094]	0,005	p _{1,3} =0,001 p _{2,4} =0,082
ИСНЛ	2,31 [2,1; 2,52]	2,7 [2,43; 3,16]	9,33 [6,2; 12,1]	0,001	5,26 [4,5; 6,3]	12,78 [10,59; 16,75]	0,005	p _{1,3} =0,001 p _{2,4} =0,082
ИСНМ	15,54 [7,09; 24]	5,95 [5,06; 6,9]	14,58 [9,02; 22]	0,001	10,63 [9,03; 14,7]	16,6 [14,1; 21,5]	0,047	p _{1,3} =0,001 p _{2,4} =0,316
ИСЛМ	5,68 [3,36; 8]	2,09 [1,9; 2,45]	1,52 [1; 2,37]	0,07	2,1 [1,5; 2,2]	1,66 [1,04; 2,75]	0,646	p _{1,3} =0,372 p _{2,4} =0,947
ИСЛЭ	13,2 [7,4; 19]	11,75 [10; 12,5]	4,5 [3,5; 7]	0,001	13 [10,25; 15]	6 [4,25; 7,75]	0,008	p _{1,3} =0,219 p _{2,4} =0,366
ГПИ	0,84 [0,29; 1,4]	0,7 [0,6; 0,84]	3,2 [2,23; 3,8]	0,001	2,135 [1,44; 2,64]	5,795 [4,44; 6,45]	0,005	p _{1,3} =0,001 p _{2,4} =0,001

ний. Так, например, ЛИИ, МЛИИ Рейса, МЛИИ Островского, РОН, ИСЛК, ИСНЛ, ГПИ были повышены и до, и после операции. ИЛГ, ЛИ, ИСЛМ до операции были ниже контрольных цифр, снизившись еще больше после операции. ИСЛЭ до операции был в норме, а после вмешательства снизился почти в 2 раза. Наиболее важным является изменение интегральных гематологических индексов уже в предоперационном периоде, что можно расценивать как предикторы осложненного течения послеоперационного периода. В дальнейшем происходило более выраженное увеличение показателей, отражающих интоксикацию, в сравнении с 1-й группой, что согласуется с данными о развитии эндотоксикоза, сопровождающего другие патологии [13, 14].

Для показателей ИРО, ЯИ, РОН, ИЛСОЭ и ИСЛМ во 2-й группе не получено статистически значимых различий до- и послеоперационных значений (см. табл. 1).

Следующим этапом исследования было сравнение значений интегральных гематологических показателей в предоперационном периоде между 1-й и 2-й группами. Исходно нормальными в 1-й группе и повышенными во 2-й группе были ЛИИ, МЛИИ Рейса и МЛИИ Островского, ИСЛК, ГПИ. ИРО в 1-й группе был повы-

шен, во 2-й — соответствовал нормальным значениям. Исходно снижены в обеих группах были ИЛГ, ЛИ, ИСЛМ, исходно повышен — ИСНЛ. ИСНМ в 1-й группе был снижен, а во 2-й не отличался от нормы. Статистическая значимость различий исходных показателей между группами отсутствовала для следующих показателей: ИЛСОЭ, ИСЛМ и ИСЛЭ. Во всех остальных случаях разница исходных показателей была статистически значимой ($p < 0,001$). Таким образом, уже в предоперационном периоде выявлены достоверные отличия в интегральных гематологических показателях между 1-й и 2-й группами, что можно использовать как предикторы развития пострезекционной печеночной недостаточности после операции.

Следующим этапом исследования было сравнение интегральных гематологических показателей в послеоперационном периоде (см. табл. 1). Так, повышенные значения относительно нормативных значений в обеих группах определялись для ЛИИ, МЛИИ, РОН, ИСЛК, ИЛСОЭ, ИСНЛ, ГПИ. Более низкие относительно нормы значения в обеих группах были характерны для ИЛГ, ЛИ, ИСЛМ, ИСЛЭ. Показатель ИРО в 1-й группе после операции был повышен, во 2-й группе — снижен.

Статистический анализ не выявил различий между большинством послеоперационных показателей обеих групп ($p > 0,05$). Однако ЛИИ, оба МЛИИ и ГПИ достоверно отличались друг от друга ($p = 0,005$; $p = 0,041$; $p = 0,041$ и $p = 0,001$ соответственно, см. таблицу 1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный в ходе исследования сравнительный анализ интегральных гематологических индексов выявил наличие статистически значимых различий дооперационных показателей пациентов с и без печеночной недостаточности после резекции печени. Сопоставимыми ($p > 0,05$) оказались только 3 показателя: ИЛСОЭ, ИСЛМ и ИСЛЭ. В послеоперационном периоде достоверно отличались ЛИИ, МЛИИ и ГПИ. Повышение данных индексов может служить ранним диагностическим критерием развития пострезекционной печеночной недостаточности.

Таким образом, метод подсчета интегральных гематологических индексов является простым и дешевым методом диагностики, который можно применять, имея только результаты лейкоцитарной формулы. Изменения в показателях диагностически значимых индексов можно использовать как метод прогноза и скрининг диагностики развития пострезекционной печеночной недостаточности.

Литература

1. Рагулина Н.В., Ионин В.П., Васильев П.В., Чижиков А.В. Осложнения после обширных резекций печени. Университетская медицина Урала. 2017;2(9):82–84. [Ragulina N.V., Ionin V.P., Vasiliev P.V., Chizhikov A.V. Complications after extensive liver resections. Universitetskaya meditsina Urala. 2017;2(9):82–84 (in Russ.).]
2. Lillemoen H.A., Marcus R.K., Kim B.J. et al. Severe preoperative symptoms delay readiness to Return to Intended Oncologic Therapy (RIOT) after liver resection. Ann Surg Oncol. 2019;26(13):4548–4555. DOI: 10.1245/s10434-019-07719-8.
3. Zhao L.Y., Yang D.D., Ma X.K. et al. The prognostic value of aspartate aminotransferase to lymphocyte ratio and systemic immune-inflammation index for overall survival of hepatocellular carcinoma patients treated with palliative treatments. J Cancer. 2019;10(10):2299–2311. DOI: 10.7150/jca.30663.
4. Кит О.И., Франциянц Е.М., Никипелова Е.А., Комарова Е.Ф. Состояние свободнорадикальных процессов в ткани злокачественной опухоли толстой кишки. Сибирское медицинское обозрение. 2014;1:30–34. [Kit O.I., Frantsiyants E.M., Nikipelova E.A., Komarova E.F. Condition of free radical processes in the tissue of a malignant tumor of the colon. Siberian Medical Review. 2014;1:30–34 (in Russ.).]
5. Wang L., Ye G., Zhan C. et al. Clinical factors predictive of a better prognosis of pulmonary metastasectomy for hepatocellular carcinoma. Ann Thorac Surg. 2019;108(6):1685–1691. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2019.06.086.
6. Вишневецкий В.А., Ефанов М.Г., Паклина О.В. и др. Анатомические сегментарные резекции при метастазах колоректального рака в печень. Анналы хирургической гепатологии. 2010;15(3):48–57. [Vishnevskiy V.A., Efanov M.G., Paklina O.V. et al. Anatomical segmental resections in colorectal cancer metastases to the liver. Annals of Khirurgicheskoy gepatologii. 2010;15(3):48–57 (in Russ.).]
7. Даминова Н.М., Курбонов К.М. Экономные и атипичные резекции печени при очаговых заболеваниях. Известия Академии наук Республики Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук. 2001;2:82–86. [Daminova N.M., Kurbonov K.M. Economical and atypical liver resections in focal diseases. News of the Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan. Department of Biological and Medical Sciences. 2001;2:82–86 (in Russ.).]

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

FAST



9-11 сентября 2021

Forum of Antithrombotic Therapy

Москва, Holiday in Сокольники

fact-bridge.ru

Ключевые темы:

Фибрилляция/трепетание предсердий
Венозные тромбозы и эмболии
Профилактика инсульта
Ишемическая болезнь сердца
Антифосфолипидный синдром

Патология системы гемостаза
Тромбозы у детей
Клиническая фармакология антиагрегантов и антикоагулянтов
Невынашивание беременности (антикоагулянты)

Организаторы:



ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



VIFERON.SU

Лечение и профилактика широкого спектра вирусно-бактериальных заболеваний (ОРВИ и грипп, в том числе осложненные бактериальными инфекциями, герпесвирусные и урогенитальные инфекции)



Разрешен к применению в период беременности и лактации¹



Входит более чем в: 40 федеральных стандартов оказания медицинской помощи и 35 клинических рекомендаций Минздрава РФ³



Статьи о препарате опубликованы в международных библиотеках PubMed и Cochrane²



Производится в соответствии с международными стандартами GMP⁴

Реклама



Для медицинских работников и фармацевтов

P N000017/01 P N001142/02 P N001142/01

¹ ВИФЕРОН® Суппозитории – с 14-й недели гестации и без ограничений в период лактации; ВИФЕРОН® Мазь/Гель – с 1-й недели гестации. Во время лактации ВИФЕРОН® Гель не наносить на область сосков и ареолы.

² pubmed.ncbi.nlm.nih.gov и www.cochrane.org

³ www.rosminzdrav.ru, www.niidi.ru, www.nnoi.ru, www.pediatr-russia.ru

⁴ Заключение Минпромторга России GMP-0017-000451/20 от 16.01.2020

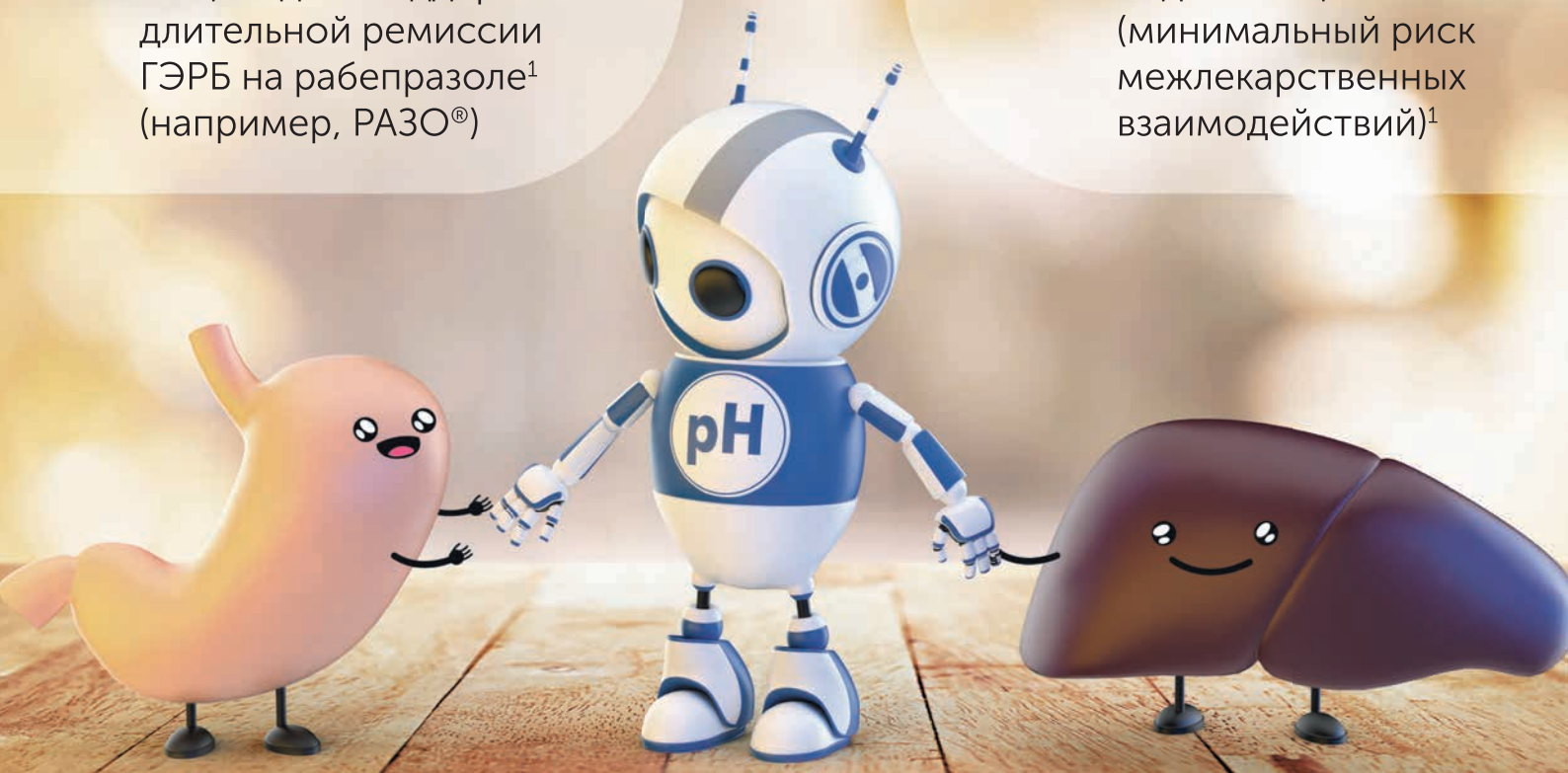
РАЗОбратиться с кислотой без компромиссов

Результат

Высокая частота заживления эрозий пищевода и поддержания длительной ремиссии ГЭРБ на рабепразоле¹ (например, РАЗО[®])

Защита

Рабепразол ИПП выбора у полиморбидных пациентов (минимальный риск межлекарственных взаимодействий)¹



1. В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.С. Трухманов. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2020; 30(4) / Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2020; 30(4)