

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И АЛГОРИТМЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

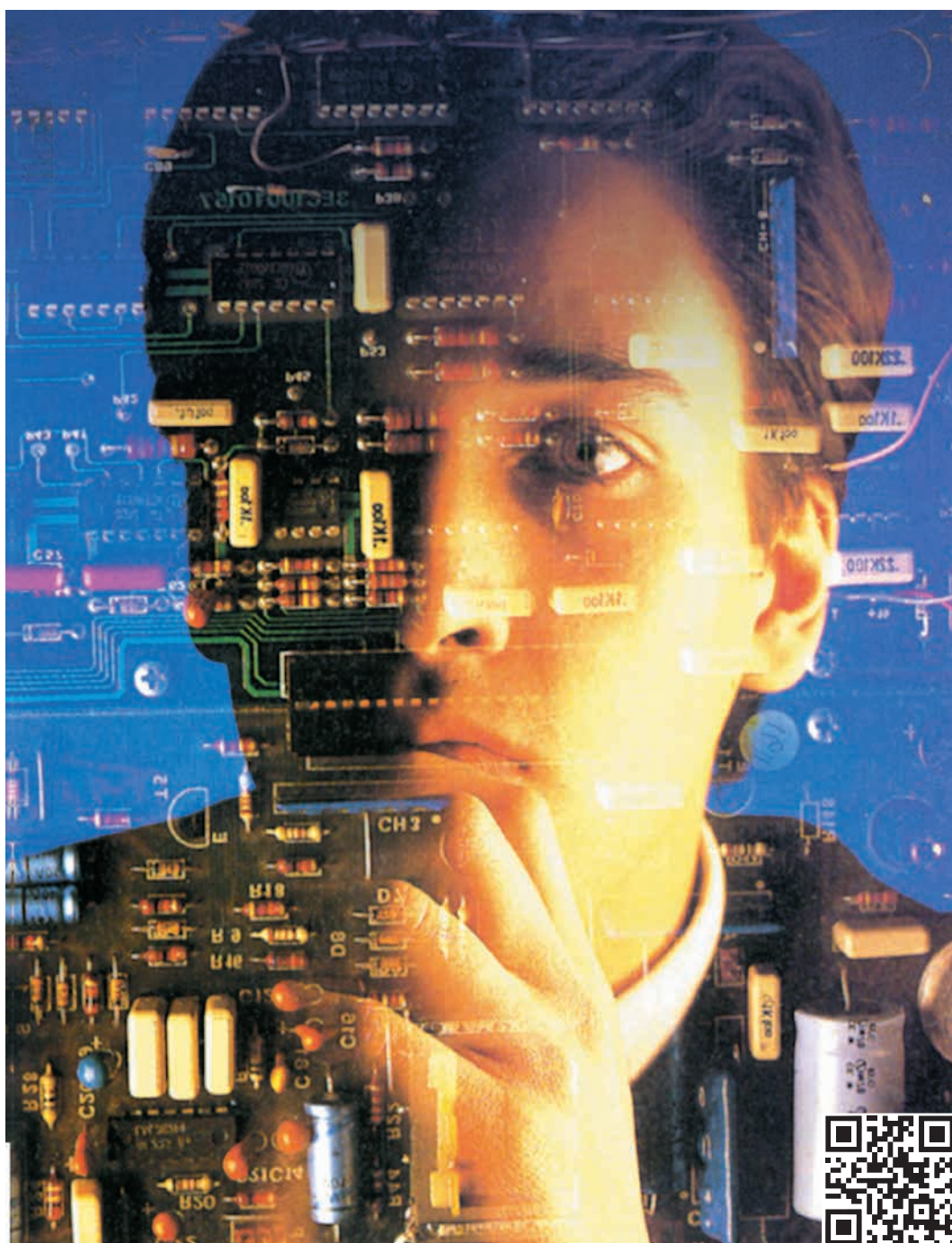
Вакциноterapia вируса простого герпеса: от прошлого до настоящего; особенности терапии респираторных инфекций сочетанной этиологии

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Выбор ингибитора протонной помпы у полиморбидных пациентов; случай распространенного эозинофильного поражения желудочно-кишечного тракта

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Перипаретальная кардиомиопатия: своевременная диагностика и подходы к лечению; признаки и варианты течения диабетической невропатии





Тиогамма®

МАЛЕНЬКИЙ ШАГ ДЛЯ ВАС, ОГРОМНЫЙ — ДЛЯ ВАШИХ ПАЦИЕНТОВ

Тиогамма® 600 мг. Заботится о поврежденных диабетом нервах

- Оказывает **антиоксидантное** и **нейротрофическое** действие^{1, 2}
- Улучшает **функциональное состояние** периферических нервных волокон при ДПН^{1, 2}
- **Снижает выраженность проявлений** полинейропатии и улучшает качество жизни пациента¹⁻³



Готовое решение
Тиогамма® 600 мг –
удобно назначать,
удобно применять

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ТИОГАММА®

Регистрационный номер: ЛП-№(000229)-(РГ-РУ). **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** действующее вещество: тиоктовая кислота 600 мг, вспомогательные вещества.

Регистрационный номер: П N013424/01. **Лекарственная форма:** раствор для инфузий. **Состав:** 1 флакон 50 мл раствора для инфузий 12 мг/мл содержит активное вещество: меглуминовую соль тиоктовой кислоты - 1167,70 мг (что эквивалентно 600 мг тиоктовой кислоты), вспомогательные вещества.

Показания к применению: Диабетическая полинейропатия, алкогольная полинейропатия. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к тиоктовой кислоте или другим компонентам препарата. Детский возраст до 18 лет. Беременность и период грудного вскармливания. Наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (для таблетированной формы). **Способ применения и дозы:** в начале терапии препарат Тиогамма® раствор для инфузий вводят внутривенно в дозе 600 мг (1 флакон) в сутки в течение 2 - 4 недель. Флакон с препаратом вынимают из коробки и немедленно накрывают прилагаемым светозащитным футляром, т. к. тиоктовая кислота чувствительна к свету. Инфузию производят непосредственно из флакона. Вводят медленно, около 1,7 мл/мин, в течение 30 мин. Затем можно продолжить прием пероральной формы тиоктовой кислоты. Тиогамма®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, назначают внутрь в дозе 600 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки. Таблетки принимают натощак, за 30 минут до завтрака, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. Продолжительность курса лечения и необходимость его повторения определяются врачом. **Побочное действие:** нежелательные реакции отмечаются очень редко - менее, чем у 1 из 10000, включая отдельные случаи, в соответствии с классификацией ВОЗ. См полную инструкцию. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** см полную инструкцию. **Особые указания:** У больных сахарным диабетом необходим постоянный контроль концентрации глюкозы крови, особенно на начальной стадии терапии. В некоторых случаях необходимо уменьшить дозу инсулина или перорального гипогликемического препарата. Следует воздержаться от употребления алкоголя. См. полную инструкцию

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 600 мг. По 10 таблеток в блистере, по 3, 6, 10 блистеров в пачке.

Раствор для инфузий 12 мг/мл. По 50 мл во флакон. По 1 флакону или 10 флаконов с подвесными светозащитными футлярами в пачке.

Срок годности: 5 лет (раствор для инфузий); 3 года (таблетки). **Условия отпуска:** по рецепту.

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

1. Инструкция по медицинскому применению Тиогамма®, РУ П N013424/01. 2. Инструкция по медицинскому применению Тиогамма®, РУ ЛП-№(000229)-(РГ-РУ). 3. Левин О.С. Диабетическая полинейропатия: современные подходы к диагностике и патогенетической терапии. Клиницист. 2013. №2. с. 55-62.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
RU.GEN.2021.32

Дистрибьютор в РФ и организация, принимающая претензии потребителей:

ООО «Вөрваг Фарма» 121170, РФ, г. Москва, ул. Поклонная, д. 3 корп. 4. Тел.: +7 (495) 382-85-56, www.woerwagpharma.ru

Реклама


wörwag
PHARMA

PMJ

№ 10, 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

Л.С. Ладенкова

Е.В. Каннер

редактор-корректор

Т.В. Дека

директор по развитию

А.М. Шутая

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

М.М. Андрианова

дизайн

Д.Б. Баранов

Ю.М. Тарабрина

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

**техническая поддержка
и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электрозаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 75 000 экз. Заказ № 304051

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 несетОпубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакцииМнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторовПолная 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 2020 – 0,426

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

17.12.2021

Содержание

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

**Вакциноterapia вируса простого герпеса:
от прошлого до настоящего — где мы?
Обзор литературы***Е.В. Мелехина, Е.Ю. Солдатова, А.Д. Музыка, Ж.Б. Понежева* 3**Рандомизированное открытое многоцентровое
сравнительное исследование терапевтической
эффективности, безопасности и переносимости
комплексного растительного препарата BNO 1030
при лечении легких форм COVID-19***В. Попович, И. Кошел, Ю. Хаман, В. Лещак, О. Малофийчук,
Н. Капустина, И. Шевага, О. Шевага, Т. Куница* 11**Респираторные инфекции сочетанной
этиологии — особенности клинической
картины, подходы к терапии***С.В. Николаева, Е.В. Каннер, И.Д. Каннер,
Н.М. Лапкин, А.В. Горелов* 21

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

**Ингибиторы протонной помпы —
в фокусе полиморбидный пациент***А.Н. Казюлин, Т.С. Шиндина, И.М. Щербенков, С.С. Архипова* 27**Случай распространенного эозинофильного
поражения желудочно-кишечного тракта***А.В. Кузьмина, Н.В. Новожилов, А.Ю. Требушенков,
Д.В. Буланов, А.А. Жамбеев, Е.В. Жилиев* 31

РЕВМАТОЛОГИЯ

**Актуальные вопросы выбора
базисной терапии остеоартрита***Л.Н. Елисеева, М.И. Бочарникова, А.Ю. Бледнова, О.А. Жихарева* 36

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

**Перипартальная кардиомиопатия: патогенез,
клиника, диагностика, лечение, прогноз***Н.Г. Веселовская, Г.А. Чумакова,
М.Г. Николаева, Н.С. Горбачева, А.В. Отт* 44**Диабетическая невропатия —
междисциплинарная проблема
в клинической практике***Е.В. Екушева* 50

ОТ НАУКИ К ПРАКТИКЕ

**Применение методов редактирования
генома и генной терапии в лечении
заболеваний человека***С.Н. Птицина* 57**Перспективы применения низкоинтенсивного
лазерного излучения в иммунологии***О.В. Миславский, Ю.В. Алексеев, Т.Г. Федоскова,
В.В. Смирнов, А.В. Иванов, С.Р. Маштакова* 63

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

Заплатников А.Л., д.м.н., профессор, 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

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

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

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

Свиштукин 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

Ччасова 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, зав. 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

Вакциноterapia вируса простого герпеса: от прошлого до настоящего — где мы?

Обзор литературы

Д.м.н. Е.В. Мелехина, Е.Ю. Солдатова, к.м.н. А.Д. Музыка, д.м.н. Ж.Б. Понежева

ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

РЕЗЮМЕ

Рецидивирующее течение инфекции, вызванной вирусом простого герпеса 1 и 2 типов, является актуальной медико-социальной проблемой. К настоящему времени в арсенале врачей существует не так много препаратов прямого противовирусного действия, имеющих доказанную эффективность против вирусов герпеса. Лечение пациентов с рецидивирующими герпетическими инфекциями затруднено из-за особенностей патогенеза инфекции, способности вируса к уклонению от иммунного ответа. Применение этиотропной терапии может привести к развитию резистентности. В сложившейся ситуации важным вопросом в лечении и профилактике рецидивирующих герпетических инфекций является применение специфических вакцин. Обзор литературы посвящен вакцинотерапии простого герпеса, дана подробная характеристика различных видов вакцин. Информация об эффективности вакцинации при рецидивирующем течении герпетической инфекции противоречива. Так, эффективность некоторых вакцин, показанная в доклинических исследованиях, не была подтверждена в клинических испытаниях. Для других вакцин была продемонстрирована клиническая эффективность. Перспективными направлениями в лечении герпесвирусных инфекций является разработка усовершенствованных схем терапии с использованием вакцин, рекомбинантных интерферонов и пробиотиков, позволяющих быстро подготовить пациента к началу вакцинотерапии, а также удлинить период последующей ремиссии.

Ключевые слова: вирус простого герпеса, герпетическая инфекция, вакцинопрофилактика, вакцинотерапия, генитальный герпес, лабиальный герпес, офтальмогерпес.

Для цитирования: Мелехина Е.В., Солдатова Е.Ю., Музыка А.Д., Понежева Ж.Б. Вакциноterapia вируса простого герпеса: от прошлого до настоящего — где мы? Обзор литературы. РМЖ. 2021;10:3–10.

ABSTRACT

Vaccination of herpes simplex virus: past to present — where are we? Literature review

E.V. Melekhina, E.Yu. Soldatova, A.D. Musica, Zh.B. Ponezheva

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

The recurrent course of herpes simplex virus type 1 and 2 is an urgent medical and social problem. Nowadays, there are not many direct antiviral drugs in the arsenal of doctors that have proven efficacy against herpes viruses. Treatment of patients with recurrent herpes viruses is difficult due to the pathogenesis peculiarities and the ability of immune evasion. The use of etiotropic therapy can lead to resistance occurrence. In the current situation, the use of specific vaccines is an important issue in the treatment and prevention of recurrent herpes viruses. The literature review is devoted to herpes vaccine therapy with the given detailed description of various vaccine types. Information about the vaccination efficacy in the recurrent course of the herpes virus is contradictory. Thus, the efficacy of some vaccines shown in preclinical studies has not been confirmed in clinical trials. Also, clinical efficacy has been demonstrated for other vaccines. Promising directions in the treatment of herpesvirus infections are the development of improved therapy regimens using vaccines, recombinant interferons, and probiotics, which allow to quickly prepare the patient for the vaccine therapy onset, as well as to lengthen the period of subsequent remission.

Keywords: herpes simplex virus, herpesvirus infection, vaccination, vaccine therapy, genital herpes, labial herpes, ocular herpes.

For citation: Melekhina E.V., Soldatova E.Yu., Musica A.D., Ponezheva Zh.B. Vaccination of herpes simplex virus: past to present — where are we? Literature review. RMJ. 2021;10:3–10.

ВВЕДЕНИЕ

Вирусами простого герпеса (ВПГ) инфицировано 65–90% населения в мире [1]. Рецидивирующее течение герпетической инфекции 1 и 2 типов (возбудители — ВПГ-1 и ВПГ-2 соответственно) является актуальной медико-социальной проблемой. ВПГ может вызывать не только язвенные поражения полости рта, кожных покровов или половых органов, но и генерализованные формы инфекции с развитием энцефалита и тяжелыми исходами в различных возрастных группах. Следует отметить, что ВПГ является триггером развития хронической

соматической патологии у пациентов различного возраста и приводит к широкому спектру рецидивирующих заболеваний на протяжении всей жизни [2]. Так, вирусы герпетической группы играют роль в развитии неопластических процессов и атеросклероза, влияют на течение беременности и родов [1, 3].

Способность вирусов герпеса к активации генома вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) обеспечивает возможность влияния на прогрессирование заболевания [4, 5]. У лиц с вторичной иммунологической недостаточностью встречаются атипичные формы герпетической инфекции.

В структуре заболеваний, которые передаются половым путем, инфекция, вызванная ВПГ-2, занимает одно из ведущих мест. Рецидивы генитального герпеса при инфекции ВПГ-2 отмечаются у 90% пациентов, при ВПГ-1 — у 60% больных.

Вирусные заболевания глаз, вызванные ВПГ, могут протекать клинически тяжело — с поражением всех сред глаза и зрительного нерва, возможно также снижение остроты зрения вплоть до полной слепоты. При тяжелом течении офтальмогерпеса бывает трудно добиться выздоровления пациента в течение 2–3 мес. [6].

Вирус простого герпеса поражает не только нервную систему, но и слизистые оболочки, паренхиматозные органы. Персистенция вируса сопровождается снижением активности Т-клеточного звена иммунитета, что приводит к клинической манифестации заболевания. ВПГ персистирует и репродуцируется в иммунных клетках, нарушая их активность или приводя к гибели, таким образом, развивается вторичная иммунологическая недостаточность, формируется «порочный круг». ВПГ способен уклоняться от иммунного ответа, заболевание протекает с периодами обострения и ремиссии. У пациентов с рецидивирующей ВПГ-инфекцией снижена продукция эндогенного интерферона (ИФН), активность NK-клеток и антителозависимая клеточная цитотоксичность, снижено абсолютное число и активность Т-лимфоцитов (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺) и нейтрофилов [4]. ВПГ-1 и ВПГ-2 выработали множество стратегий иммунного уклонения, многие из которых уникальны. Способность вируса уклоняться от врожденного, гуморального и Т-клеточного, иммунитета может затруднять диагностику и разработку эффективной терапии, в том числе и вакцин.

С учетом вышесказанного лечение пациентов с рецидивирующей ВПГ-инфекцией затруднено из-за особенностей патогенеза инфекции, способности к уклонению от иммунного ответа. Кроме того, применение этиотропной терапии может привести к развитию резистентности [4]. Очевидна необходимость поиска новых лекарственных средств и терапевтических тактик, которые могли бы не только подавлять репликацию вирусов, но и восстанавливать противовирусную защиту организма.

К настоящему времени в арсенале врачей существует не так много препаратов прямого противовирусного действия, имеющих доказанную эффективность против вирусов герпеса [3, 7]. Рецидивирующее течение заболевания подразумевает применение препаратов прямого противовирусного действия длительными курсами с низкими дозами, что способствует образованию штаммов герпесвирусов, резистентных к препаратам группы аналогов нуклеозидов [8, 9]. Целый ряд препаратов, эффективных в отношении лечения герпесвирусных инфекций, имеет иммуномодулирующее действие, что ограничивает их применение у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, протекающими на фоне активных герпесвирусных инфекций (например, с ревматоидным артритом) [10, 11]. Целесообразно отметить, что лекарственные средства, используемые для лечения и профилактики герпетических вирусных инфекций, должны отвечать ряду требований, таких как: хорошая переносимость, малая токсичность и низкая вероятность развития резистентности микроорганизмов, возможность применения во время беременности и лактации. Однако целый ряд противогерпетических препаратов обладает широким спектром побочных эффектов, что не позволяет применять их у беременных, кормящих и детей [3].

Среди более чем 200 видов герпесвирусных инфекций только 9 имеют доказанную роль в патологии человека: α-герпесвирусы (ВПГ-1, ВПГ-2, *Varicella Zoster virus*), β-герпесвирусы (цитомегаловирус (ЦМВ), ВГЧ-6А, ВГЧ-6В, ВГЧ-7), γ-герпесвирусы (вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ), ВГЧ-8). В сложившейся ситуации важным вопросом в лечении и профилактике рецидивирующих герпетических вирусных инфекций является применение специфических вакцин [12–15].

ИСТОРИЯ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ И ВАКЦИНОТЕРАПИИ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Разработка средств специфической профилактики против инфекций, вызванных ВЭБ и ЦМВ, ведется в двух направлениях — разрабатываются препараты профилактического и лечебного действия. Первые предназначены для иммунизации неинфицированных ВЭБ и ЦМВ лиц, вторые — для лечения сопряженной с ВЭБ и ЦМВ онкологической патологии [12]. Однако до сих пор в рутинную клиническую практику они не внедрены. С успехом применяются вакцины против *Varicella Zoster virus*, а также лечебные вакцины против ВПГ-1 и ВПГ-2. Трудности вакцинопрофилактики герпесвирусных инфекций связаны с уклонением от иммунного ответа хозяина, длительной персистенцией вируса герпеса в организме человека, наличием периодов латенции, реактивации и бессимптомного носительства, а также отсутствием системной вирусемии на фоне местного воспаления [13, 14].

История разработки и испытания герпетических вакцин началась в прошлом веке. За эти годы были созданы и прошли клинические испытания герпетические вакцины, предназначенные для профилактического и лечебного применения (рис. 1).

Несмотря на имеющийся мировой опыт использования вакцин как для профилактики инфицирования вирусами герпеса у серонегативных пациентов, так и для лечения рецидивирующих форм герпетической инфекции у серопозитивных индивидуумов, неизвестно, возможно ли безопасно устранить скрытый вирусный резервуар у серопозитивных людей [15]. Кроме того, с учетом высокого уровня серопозитивности к ВПГ-1 в молодом возрасте вакцина должна быть иммуногенной в условиях уже имеющегося иммунитета к ВПГ.

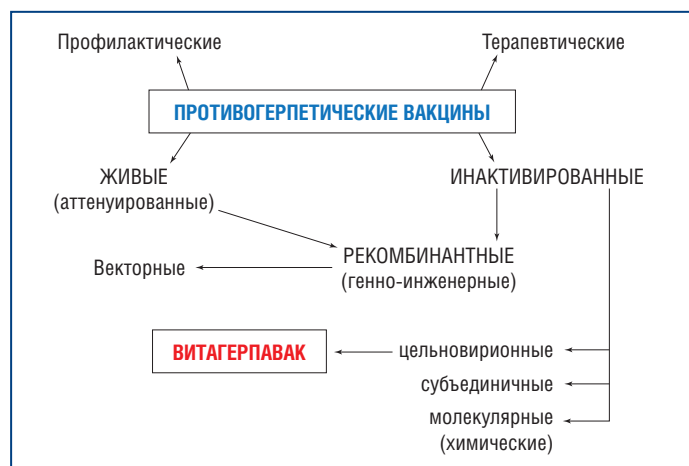


Рис. 1. Виды противогерпетических вакцин (на основании данных литературы разработано и представлено Мелехиной Е.В., Солдатовой Е.Ю.)

Вакцины против ВПГ для профилактического и терапевтического применения представлены в таблице 1 [16].

ЖИВЫЕ (АТТЕНУИРОВАННЫЕ) ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ВПГ

Живые вакцины получают путем инактивации (мутации/аттенуации) гена, ответственного за синтез фактора вирулентности (штаммы с ослабленной вирулентностью), а также из дивергентных штаммов либо путем отбора естественных авирулентных штаммов. Вакцинные штаммы способны к размножению в месте введения вакцины и в лимфатических узлах. Как правило, живые вакцины

являются цельновирионными (корпускулярными). Векторные вакцины, которые получены генно-инженерным путем, также можно отнести к живым вакцинам. Живые вакцины обладают высокой иммуногенностью — активируют все звенья иммунной системы, вызывая системный и локальный, иммуноглобулиновый и клеточный иммунный ответ, схожий с постинфекционным. Это имеет особое значение при тех инфекциях, когда клеточный иммунитет играет важную роль, а также при инфекциях слизистых оболочек (в том числе при ВПГ), где требуется как системный, так и локальный иммунитет. Локальное применение живых

Таблица 1. Результаты клинических исследований противогерпетических вакцин профилактического и терапевтического действия [16]

Назначение	Название	Платформа	Антигены	Иммунный ответ	Клинические результаты исследования
ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ	gB/gD/MF59	Субъединица адъювант MF59	gD и gB	Нейтрализации нет	Фаза III, профилактическая эффективность вакцины — 9% (95% ДИ -29%, 36%)
	gD/AS04	Субъединица адъювант AS04	gD	Нейтрализации нет. CD4 ⁺ , Т-клетки	Фаза III, профилактическая эффективность вакцины — 20% (95% ДИ 29%, 50%)
	gH-null	1 цикл в реальном времени	Множественные	Нейтрализации нет	Фаза III, терапевтическая эффективность вакцины — не получено разницы в частоте рецидивов или выделения вируса
	HSV529	Дефект репликации	Множественные	Нейтрализации нет. CD4 ⁺ , CD8 ⁺ , Т-клетки	Фаза I, вакцина безопасная, но иммуногенная только у дважды серонегативных пациентов
	ΔgD-2*	gD нулевой (пустой) одиночный цикл	Несколько целей, исключая gD	Активация рецептора Fcγ (FcγR) для индуцирования антителозависимого клеточного опосредованного фагоцитоза. Нет CD4 ⁺ , CD8 ⁺ ответа. Пассивная защита	100% защита от клинических изолятов ВПГ-1 и ВПГ-2 у самцов и самок мышей с несколькими путями заражения. Предотвращает латентную инфекцию
	THV*	Трехвалентная субъединица	gD, gC, gE	Нейтрализации нет	Профилактика у мышей и морских свинок. Снижение потери эффективности у морских свинок
	gD27*	gD-нектиновое связывание нарушено. Живые ослабленные	Множественные	Нейтрализации нет	Улучшенная защита по сравнению с gD-2
	VC2*	Двойная делеция в гене gK и мутация гена UL20 (хеликазы-праймазы), нарушающие формирование латенции. Полная репликация	Множественные	Нейтрализации нет. Т-клетки памяти (gB, gD). Tfh- и Th17-ответы	100% защита у мышей, интравагинально зараженных ВПГ-1 (штамм McKrae) или ВПГ-2 (штамм G). Предотвращает латентную инфекцию
ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ	ΔNLS	Протестирован ген ICP0. Полная репликация. Ослаблена для латентной инфекции	Множественные	Нейтрализации нет	Фаза I, не одобренное Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration) США терапевтическое исследование у 20 серопозитивных добровольцев с ВПГ-1 и/или ВПГ-2 в анамнезе
	Gen-003	Субъединица адъювант на основе сапонина QS-21	gD, ICP4	Нейтрализации нет. Цитолитические Т-клетки	Фаза II, терапевтическая эффективность: нет снижения частоты выделения вируса
	HerpV	Белок теплового шока, смесь пептидов ВПГ-2, адъювант на основе сапонина QS-21	32 пептида ВПГ (gD, белки оболочки, тегумента и др.)	Цитотоксические Т-клетки	Фаза II, терапевтическая эффективность: снижение частоты выделения вируса на 17%, несмотря на 75% снижение вирусной нагрузки
	Vaxfectin	ДНК адъювант Vaxfectin	gD, UL46/47	Нейтрализации нет	Фаза I-II, терапевтическая эффективность: не удалось уменьшить частоту выделения вируса

Примечание. *Доклиническая фаза исследований.

вакцин более эффективно у непримированных хозяев, чем применение инактивированных вакцин. К сожалению, живые вакцины не могут быть использованы для лечения герпесвирусных инфекций у человека из-за возможной реверсии вирулентных форм и развития заболевания.

В вакцине gH-null отсутствует ген гликопротеина Н (gH), который необходим для проникновения вируса и распространения от клетки к клетке. Таким образом, вакцинный штамм вируса ограничен одним инфекционным циклом. Вакцина была применена с терапевтической целью у добровольцев с 6 или более ежегодными рецидивами генитального герпеса. Применение ее было безопасным, но изменения количества рецидивов, времени до заживления или сроков выделения вируса в сравнении с плацебо получено не было [17]. Специфические иммунные реакции на вакцину в ходе клинического исследования зарегистрированы не были. Вакцина больше не применялась и никогда не тестировалась в профилактических целях.

Впоследствии в качестве кандидатов на профилактические вакцины было разработано несколько различных вирусов с дефектом репликации или одноцикловых вирусов. Первым из них, прошедшим клинические испытания, был вирус ВПГ-2, у которого отсутствовали гены UL5 (хеликаза и праймаза) и UL29 (ДНК-связывающий белок) и который был обозначен как dl5-29 или HSV529 [18, 19]. В ходе доклинических исследований было установлено, что вакцина безопасна, создает высокий титр нейтрализующих антител и CD4 и CD8 Т-клеточных ответов, защищает от острой или рецидивирующей генитальной инфекции, вызванной ВПГ-2, серонегативных самок мышей, а также неиммунных или ВПГ-1-инфицированных самок морских свинок при вагинальном заражении модели [20]. Это уменьшало частоту развития латентной инфекции [21, 22].

В исследовании I фазы штамма HSV529 вакцина показала себя безопасной и вызывала нейтрализующие и специфичные к gD антитела реакции у дважды серонегативных участников. Однако, в отличие от исследований на морских свинках, у серопозитивных участников вакцина не стимулировала реакцию нейтрализующих антител ВПГ-1 или ВПГ-2 [22, 23].

Вирус ВПГ-2, содержащий делецию в ICP0 (Δ NLS), обладает способностью к репликации, но чувствителен к ИФН, что способствует ослаблению его фенотипа в моделях животных [24]. Δ NLS обеспечивал большую защиту от высокодозной вакцины против ВПГ-2 по сравнению с вакциной субъединицы gD-2 у морских свинок, подвергнутых интравагинальному воздействию ВПГ-2 (штамм MS). Он вызывал полиантгенные иммунные реакции, включая образование специфических и нейтрализующих антител к gD-2, хотя специфические корреляты иммунной защиты не были определены [25].

Вакцина на основе Δ NLS была протестирована в исследовании безопасности I фазы у 20 серопозитивных добровольцев с ВПГ-1 и/или ВПГ-2, имевших в анамнезе генитальный герпес. Участники самостоятельно сообщили об уменьшении симптомов. Исследование II фазы было запланировано, но отменено, когда стало известно, что вакцина была протестирована при отсутствии необходимых доклинических исследований безопасности. Кроме того, несколько участников сообщили о неблагоприятных побочных эффектах.

ИНАКТИВИРОВАННЫЕ (ЦЕЛНОВИРИОННЫЕ И СУБЪЕДИНИЧНЫЕ) ВАКЦИНЫ

Инактивированные вакцины содержат убитые микроорганизмы или их субклеточные структуры, которые нарабатывают на культурах клеток или куриных эмбрионах, инактивируют химически или физически и высушивают для достижения стабильности при хранении. Основным механизмом инактивации — образование «сшивок» между нуклеиновой кислотой и белком. Минусом инактивированных вакцин является высокая реактогенность (высокий процент балласта, используемого для инактивации) и низкая иммуногенность (создают только гуморальный и не очень стойкий иммунитет), что требует повторных введений (бустерные иммунизации) и/или применения адъювантов.

При разработке инактивированных вакцин была попытка использовать штаммы ВПГ-1, выращенного в культуре почек кролика, позже были разработаны инактивированные вакцины [26, 27].

В 1980-х годах в Болгарии разработали и применяли культуральную инактивированную вакцину, убитую формалином. Был продемонстрирован иммуномодулирующий эффект, стимуляция активности Т-клеточного звена иммунитета и активности макрофагов. Эффект наблюдался у 73–93% больных генитальным герпесом. Выявлен синергизм при использовании болгарской вакцины в сочетании с лазеротерапией [1].

Две субъединичные вакцины — gB/gD/MF59 и gD-2-alum/MPL прошли III фазу клинических испытаний эффективности в качестве профилактических вакцин с ограниченным успехом.

Вакцина gB/gD/MF59 была оценена в 2 плацебо-контролируемых исследованиях. В одном исследовании был зарегистрирован 531 серонегативный партнер ВПГ-2-серопозитивных людей, инфицированных ВПГ-2, а в другом — 1862 человека, которые обратились к врачу с проявлениями заболеваний, передающихся половым путем. Вакцина индуцировала высокий уровень нейтрализующих антител, но общая эффективность вакцины составила 9% (95% доверительный интервал (ДИ) от -29% до 36%) [28].

Вакцина gD-2/AS04, состоящая из gD-2 с монофосфорильным липидом А (MPL) и гидроксидом алюминия (квасцы), была оценена в 3 различных клинических испытаниях III фазы. Первые 2 исследования были проведены в серодискордантных парах. В одном из них было зарегистрировано 847 дважды серонегативных участников (268 женщин), а в другом — 1867 серопозитивных по ВПГ-1 (710 женщин). Объединение данных обоих исследований показало, что вакцина обеспечивала защиту у приблизительно 70% дважды серонегативных женщин, но не у серопозитивных женщин с ВПГ-1 или у мужчин независимо от их серостатуса [29].

Результаты, полученные в субпопуляциях, были подтверждены в третьем клиническом исследовании, в котором приняли участие 8323 дважды серонегативные женщины в возрасте от 18 до 30 лет с первичной конечной точкой заболевания генитальным герпесом, вызванным любым серотипом. Общая эффективность вакцины против заболевания генитальным герпесом составила всего 20% (95% ДИ от 29% до 50%), однако наблюдалась умеренная эффективность против генитального заболевания, вызванного ВПГ-1 (58%; 95% ДИ от 12% до 80%) [30].

Таким образом, субъединичная вакцина (gD2gB-2-MF59) имела кратковременный эффект [28], вакцина gD-2/AS04

снижала частоту заболевания у 73–74% пациенток с инфекцией ВПГ-2 и лишь на 38–42% обеспечивала снижение количества новых случаев инфицирования у серонегативных женщин [29].

ВАКЦИНА ГЕРПЕТИЧЕСКАЯ КУЛЬТУРАЛЬНАЯ СУХАЯ ИНАКТИВИРОВАННАЯ

В Санкт-Петербурге в 1994 г. производилась герпетическая культуральная сухая инактивированная вакцина [31]. Ее терапевтический эффект был продемонстрирован в ходе комплексного лечения пациентов с рецидивирующими формами инфекции [32, 33].

Клиническая эффективность данной вакцины изучалась в исследовании с участием 2391 больного: 44% страдали генитальным герпесом, 35% — лабиальным герпесом, 21% — офтальмогерпесом, кожными проявлениями и другими формами герпетической инфекции. Эффективность была достигнута в 85% случаев при комплексном лечении с использованием вакцины [34].

РЕКОМБИНАНТНЫЕ ВАКЦИНЫ (СУБЪЕДИНИЧНЫЕ, ПЕПТИДНЫЕ, ДНК-ОПОСРЕДОВАННЫЕ)

Рекомбинантная технология совершила прорыв в создании принципиально новых вакцин. Принцип создания генно-инженерных вакцин заключается в том, что в геном живых аттенуированных вирусов, бактерий, дрожжей или клеток эукариотов встраивается ген, кодирующий образование протективного антигена того возбудителя, против которого будет направлена вакцина. В качестве вакцин используются сами модифицированные микроорганизмы или протективный антиген, образующийся при их культивировании в условиях *in vitro*. В первом случае иммунный ответ направлен не только на продукты встроеного гена, но и на носитель вектора. Во втором случае для создания векторных живых вирусных вакцин используют аттенуированный ДНК-содержащий вирус, в геном которого встраивается необходимый предварительно клонированный ген. Вирус, носитель вектора, активно размножается, а продукт встроеного гена обеспечивает формирование иммунитета. Вектор может содержать несколько встроеновых генов, отвечающих за экспрессию соответствующих чужеродных антигенов. Экспериментальные векторные вакцины на основе вируса осповакцины получены к ветряной оспе, гриппу А, гепатитам А и В, малярии, простому герпесу. К сожалению, вакцины испытаны преимущественно на животных, которые устойчивы к большинству из этих инфекций. Важно отметить, что рекомбинантный продукт не всегда имеет ту же структуру, что и естественный антиген, поэтому иммуногенность такого продукта может быть сниженной.

Имеются данные о том, что с соответствующим адъювантом рекомбинантные вакцины против ВПГ вызывают хороший гуморальный и клеточно-опосредованный иммунитет у серонегативных лиц. Эффективность лечебной иммунизации серопозитивных больных с целью уменьшения частоты рецидивов герпетической инфекции имеет не столь однозначную оценку. Так, завершённые исследования по апробации рекомбинантной ВПГ-2 gpD вакцины у больных генитальным герпесом показали небольшой, но достоверный эффект в уменьшении частоты рецидивов герпетической инфекции [1].

Неизвестно, отличаются ли типы иммунных реакций, необходимых для терапевтических вакцин, которые пред-

назначены для снижения частоты и тяжести клинических рецидивов и/или бессимптомного течения, от типов, необходимых для профилактики. Однако, несмотря на то, что несколько вакцин продемонстрировали эффективность на животных мышинных моделях, результаты клинических испытаний были разочаровывающими.

При применении вакцины HerpV в рандомизированном двойном слепом исследовании II фазы у большинства пациентов развился стойкий анти-ВПГ цитотоксический Т-клеточный иммунный ответ, но была только на 17% снижена частота вирусного выпадения, несмотря на 75% снижение вирусной нагрузки [35, 36].

Вакцина, содержащая ДНК ВПГ-2 и состоящая из gD и белка тегумента UL46, оценивалась в плацебо-контролируемом исследовании II фазы, в котором участвовал 261 здоровый серопозитивный взрослый доброволец с ВПГ-2 в анамнезе, переносивший от 4 до 9 рецидивов в год. Хотя годовая частота рецидивов в группе плацебо была ниже, чем в основной группе, но статистически достоверных различий для демонстрации эффективности выявлено не было [37].

Альтернативой белковым, ДНК- или живым аттенуированным вакцинам, или вакцинам с одним циклом является стратегия векторной вакцины. Векторные вакцины относятся к вставке антигенных целевых генов от одного патогена в неродственную векторную «основу». Они были оценены, например, как стратегия профилактики ВИЧ [38].

Было проведено несколько доклинических исследований стратегий векторной вакцины для профилактики или лечения ВПГ, которые могут дать представление о будущем развитии. Например, гликопротеин В ВПГ-1 (gB1) был введен в вектор вируса иммунодефицита кошек (FIV) и протестирован против вагинальных инфекций ВПГ-1 и ВПГ-2 у мышей. Вакцина вызвала перекрестно-нейтрализующие антитела и клеточно-опосредованные реакции, которые защитили 100% и 75% животных от тяжелого течения заболевания ВПГ-1 и ВПГ-2 соответственно, но не от инфицирования [39].

ВИТАГЕРПАВАК

С 2003 г. в РФ запущено производство вакцины Витагерпавак (в мировой практике подобного рода вакцин нет), которая представляет собой лиофилизированный инактивированный антиген ВПГ типов 1 и 2, выращенного на перевиваемой линии клеток почек зеленой мартышки — *VeroB*, разрешенных Всемирной организацией здравоохранения в качестве субстрата для производства вирусных вакцин. Лيوфилизированная вакцина выпускается во флаконах по 0,3 мл, предназначена для внутрикожного введения (1 прививочная доза — 0,2 мл). Вакцина стерильна, нетоксична, непирогенна и безопасна.

Клинические исследования по оценке эффективности и безопасности вакцины Витагерпавак, проведенные в разные годы, изучали три основных клинических варианта течения герпетической инфекции, вызванной ВПГ-1 и ВПГ-2: рецидивирующий генитальный герпес, рецидивирующий лабиальный герпес, офтальмогерпес и смешанные формы. Проведенные клинические исследования и их результаты представлены в таблице 2. При использовании вакцины показан иммунокорректирующий эффект: снижение степени иммунных расстройств со 2–3-й до 1-й после первой вакцинации, а также расстройства 1-й степени через 6 мес.

Таблица 2. Резюме исследований, посвященных изучению клинической эффективности вакцины Витагерпавак [39–49]

Автор, год публикации, ссылка	Диагноз	Режим дозирования вакцины	Сопутствующая терапия	Количество пациентов	Возраст пациентов	Результаты
Больные с хроническим рецидивирующим герпесом 1, 2 типа						
Акулич Н.Ф., 1999 [40]	Рецидивирующая герпетическая инфекция (генитальный, лабиальный и смешанные формы герпеса)	0,2 мл 1 раз в 4 дня. Курс лечения составлял 5 инъекций	Нет данных	129	От 13 до 75 лет	Отсутствие или значительное уменьшение частоты рецидивов у 60,13% вакцинированных больных
Нуржанова С.К., 2010 [41]	Рецидивирующий герпетический стоматит	Вводили по 0,1 мл внутривенно в разведениях 1:100, 1:10 и нативную вакцину. По 7–8 инъекций на курс лечения. Всего проводили 3 курса лечения	Нет данных	67	От 18 до 65 лет	У 75% пациентов в течение 1 года рецидивов не наблюдалось, у 25% рецидивы происходили в сроки от 3 до 8 мес.
Спиридонов В.Е. и др., 2012 [42]	Рецидивирующая герпетическая инфекция	Не ранее 10 дней после полного исчезновения клинических проявлений вводили Витагерпавак. Основной цикл вакцинации — 5 инъекций с интервалом 7 дней. При необходимости (рецидивы ежемесячно или 1 раз в 2–3 мес.) назначали повторный курс вакцинации через 10–14 дней	Картофеля побегов экстракт + вакцина Витагерпавак	25	Нет данных	Положительная динамика иммунологических показателей. Частота регистрации дефицита 2–3-й степени по Т-клеткам и Т-хелперам достоверно снизилась в 1,5 раза, а избыток 2–3-й степени IgM отмечался только у 14% пациентов
Баринский И.Ф. и др., 2013 [43] Баринский И.Ф. и др., 2013 [44]	Часто рецидивирующий генитальный герпес	Курс гиалуроната натрия + ИФН альфа-2b в течение 10 дней. На 8-е сутки инъекция вакцины Витагерпавак, последующие — с интервалом 7–10 дней	Гиалуронат натрия + ИФН альфа-2b + вакцина Витагерпавак	61	От 21 до 45 лет	Положительный эффект более чем в 96% случаев
Баринский И.Ф. и др., 2013 [44]	Рецидивирующий генитальный герпес	Вакцина Витагерпавак в форме суппозитория	Нет данных	18	Нет данных	Рецидивы в течение 6 мес. отсутствовали у 61,1%. Длительность рецидивов уменьшилась с 5–8 до 2–3 дней
Исаков В.А. и др., 2013 [45] Исаков В.А. и др., 2019 [46]	Генитальный герпес у женщин с тяжелым течением и монотонным типом рецидивирования	После курса подготовительной противовирусной терапии, при отсутствии рецидивов в течение 1,5–2 мес. вакцинотерапия Витагерпавак по аллергометрической методике	Противовирусные препараты (фамцикловир, фамцикловир и тилорон, фамцикловир и меглюмина акридонацетат, фамцикловир и ИФН альфа-2b) + вакцина Витагерпавак	40	Молодые женщины	Уменьшение частоты рецидивов, в 3 раза и более увеличение межрецидивного периода у 85% пролеченных пациенток, усиление Th1-зависимых иммунных реакций
Баринский И.Ф. и др., 2015 [47]	Хроническая герпетическая инфекция	Согласно инструкции по применению в период ремиссии, не ранее 5 дней после последнего рецидива; курс вакцинации составил 5 внутривенных инъекций, которые проводили с интервалом 7–10 дней	Гиалуронат натрия + ИФН альфа-2b + вакцина / только вакцина Витагерпавак	28 — комбинированная терапия / 25 — монотерапия	Нет данных	Положительный противорецидивный эффект в 96% случаев в группе комбинированной терапии, в 84% случаев — в группе монотерапии
Алимбарова Л.М. и др., 2018 [48]	Хроническая рецидивирующая инфекция ВПГ-1/2 (лабиальный простой герпес, генитальный герпес и др.)	В период обострения — противовирусные препараты, а затем в период клинико-лабораторной ремиссии — вакцина Витагерпавак. В период ремиссии — не ранее 14 дней после исчезновения клинико-лабораторных признаков рецидива, с интервалом в 7 дней в дозе 0,2 мл № 5 на курс; ревакцинация через 6 мес. по аналогичной схеме	Противовирусные препараты (ацикловир, валцикловир или фамцикловир) + вакцина Витагерпавак	64	От 18 до 50 лет	Эффективность вакцины составила 87,5%. Показано положительное влияние на параметры иммунной системы

Таблица 2. Резюме исследований, посвященных изучению клинической эффективности вакцины Витагерпавак [39–49].
Окончание

Автор, год публикации, ссылка	Диагноз	Режим дозирования вакцины	Сопутствующая терапия	Количество пациентов	Возраст пациентов	Результаты
Больные с заболеваниями глаз герпетической этиологии						
Каспаров А.А., 1994 [49]	Офтальмогерпес часто рецидивирующий	Нет данных	Нет данных	114	Нет данных	Не было рецидивов у 63%; рецидивы стали реже у 27% пациентов, отсутствие изменения частоты рецидивирования — у 10%. Снижение частоты рецидивов в 5 раз и уменьшение длительности рецидивов в 3,2 раза
Каспарова Е.А. и др., 2020 [50]	Рецидивирующая герпетическая эрозия роговицы	Нет данных	Медикаментозное лечение, затем вакцина Витагерпавак + индуктор ИФН	171	Нет данных	Клиническое выздоровление у 81% больных при сроках наблюдения более 3 лет, у 16% — снижение частоты и тяжести рецидивов, у 3% — отсутствие эффекта

Вакцинация хронически инфицированных ВПГ кроликов сопровождалась усилением в 3–4 раза специфических реакций Т-клеточного иммунитета, реакции задержки миграции лимфоцитов, тогда как высокий уровень В-клеточных реакций (титр антител, выявляемый в реакциях нейтрализации и связывания комплемента) оставался неизменным. Усиление реакций Т-клеточного иммунитета на антигены ВПГ сохранялось в течение 45 дней после курса внутрикожной вакцинации (5 инъекций). Сравнительное изучение активности реакций Т-клеточного иммунитета у вакцинируемых показало усиление специфической Т-киллерной активности лимфоцитов. Таким образом, вакцинация способствовала увеличению активности НК-клеток и прекращению вирусемии [13].

Витагерпавак применяют не ранее 5 дней после исчезновения клинических симптомов инфекции.

Таким образом, российскими учеными (начиная с исследований 1990-х годов и заканчивая исследованиями последних лет) была продемонстрирована клиническая эффективность и безопасность противогерпетической вакцины Витагерпавак в предотвращении тяжести и частоты рецидивов у 63–85% пациентов с монотонным типом рецидивирования генитального герпеса, орофациального непрерывно рецидивирующего герпеса и офтальмогерпеса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует отметить, что среди вирусных заболеваний герпетическая инфекция занимает одно из важных мест, однако на современном этапе развития вирусологии не существует эффективного метода полной элиминации ВПГ из организма. Несмотря на достигнутые успехи в лечении простого герпеса, существующие препараты и их комплексы не обеспечивают достижения полной ремиссии заболевания. До настоящего времени отсутствуют лекарственные средства системного действия, обладающие длительным периодом полувыведения, способные уменьшить вероятность «прорывов» инфекции в период супрессивной терапии. Поэтому поиск новых лекарственных средств и методов лечения и со-

вершенствование существующих с применением вакцинотерапии и вакцинопрофилактики ВПГ по-прежнему актуальны.

Следовательно, основной целью противогерпетической терапии является формирование адекватного иммунного ответа и уменьшение частоты и тяжести рецидивов, а также блокирование реактивации вируса в очагах персистенции и снижение репликации в период обострения заболевания. В связи с этим перспективным терапевтическим направлением является разработка и использование противогерпетических вакцин. Важно отметить, что в случае инфекции, вызванной ВПГ, вакцина рассматривается не только как специфическая профилактика развития инфекции у серонегативных лиц, но и как терапевтическое воздействие с целью уменьшения тяжести и частоты рецидивов герпетической инфекции у серопозитивных индивидуумов.

Противоречива информация об эффективности вакцинации при рецидивирующем течении герпетической инфекции. Ряд авторов доказали, что применение инактивированной культуральной поливакцины против ВПГ способствует прекращению вирусемии и нормализации показателей Т-клеточного иммунитета и, как следствие, клиническому улучшению состояния пациентов.

Разработанные живые вакцины отличаются высокой иммуногенностью, однако могут привести к развитию заболевания у человека. Вакцины против живых вирусов со специфическими делециями в генах известной функции демонстрировали эффективность в моделях на животных, однако не показали клинической эффективности у человека.

Инактивированные вакцины недостаточно иммуногенны, требуют введения бустерных доз и применения адъювантов, обладают высокой реактогенностью. Субъединичные вакцины имеют невысокую эффективность или кратковременный эффект, а разработанная трехвалентная вакцина показала эффективность только на доклиническом этапе. Рекомбинантные вакцины вызывают иммунный ответ преимущественно у серонегативных лиц, несмотря на хорошие результаты испытаний на животных, их клинический эффект был недостаточным.

Разработанная в нашей стране герпетическая культуральная сухая инактивированная вакцина продемонстрировала эффективность у пациентов с генитальным, лабиальным герпесом, офтальмогерпесом. Вакцина Витагерпавак (лиофилизированный инактивированный антиген ВПГ типов 1 и 2) выпускается в РФ и не имеет аналогов за рубежом. Более чем в 10 сравнительных клинических исследованиях показаны высокий профиль безопасности и эффективность у 60–85% пациентов с хроническим рецидивирующим лабиальным герпесом, рецидивирующим герпетическим стоматитом, генитальным герпесом с монотонным типом рецидивирования, а также с заболеваниями глаз герпетической этиологии. Перспективным направлением в лечении герпесвирусных инфекций является разработка усовершенствованных схем терапии с использованием вакцин, рекомбинантных интерферонов и пробиотиков, позволяющих быстро подготовить пациента к началу вакцинотерапии, а также удлинить период последующей ремиссии.

Благодарность

Редакция благодарит АО «ФИРМА «ВИТАФАРМА» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Литература

- Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В. Герпесвирусные инфекции человека. Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. СПб.: СпецЛит; 2013. [Isakov V.A., Arkhipova Ye.I., Isakov D.V. Human herpesvirus infections. A guide for doctors. 2nd ed. SPb.: SpetsLit; 2013 (in Russ.).]
- Xu X., Zhang Y., Li Q. Characteristics of herpes simplex virus infection and pathogenesis suggest a strategy for vaccine development. *Rev Med Virol.* 2019;29(4):e2054. DOI: 10.1002/rmv.2054.
- Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г. Герпесвирусная инфекция. Рекомендации для врачей. СПб.; 2006. [Isakov V.A., Rybalkin S.B., Romantsov M.G. Herpesvirus infection. Recommendations for doctors. SPb.; 2006 (in Russ.).]
- Исаков Д.В., Исаков В.А. Простой и опоясывающий герпес (клиника, лечение и профилактика). Руководство для врачей под ред. Исакова В.А. СПб.: СпецЛит; 2021. [Isakov D.V., Isakov V.A. Simple and herpes zoster (clinic, treatment and prevention). A guide for physicians, Isakov V.A., ed. SPb.: SpetsLit; 2021 (in Russ.).]
- McAllister S.C., Schleiss M.R. Prospects and perspectives for development of a vaccine against herpes simplex virus infections. *Expert Rev Vaccines.* 2014;13(11):1349–1360. DOI: 10.1586/14760584.2014.932694.
- Каспаров А.А., Воробьева О.К., Каспарова Е.А. Современные аспекты лечения офтальмогерпеса. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2003;2:44–49. [Kasparov A.A., Vorob'yeva O.K., Kasparova Ye.A. Modern aspects of the treatment of ophthalmic herpes. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2003;2:44–49 (in Russ.).]
- Боковой А.Г., Таратина М.Э. Лечение герпесвирусных инфекций у детей. Учебное пособие для студентов медицинских вузов, ординаторов и врачей. М.: МАКС Пресс; 2008. [Bokovoy A.G., Taratina M.E. Treatment of herpesvirus infections in children. Textbook for medical students, residents and doctors. M.: MAKS Press; 2008 (in Russ.).]
- Piret J., Boivin G. Antiviral resistance in herpes simplex virus and varicella-zoster virus infections: diagnosis and management. *Curr Opin Infect Dis.* 2016;29(6):654–662. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000288.
- Duan R., de Vries R.D., Osterhaus A.D. et al. Acyclovir-resistant corneal HSV-1 isolates from patients with herpetic keratitis. *J Infect Dis.* 2008;198(5):659–663. DOI: 10.1086/590668.
- Солдатова Е.Ю., Мелехина Е.В., Горелов А.В. Герпесвирусная инфекция у больных ювенильным артритом. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2017;1:46–53. [Soldatova Ye.Yu., Melokhina Ye.V., Gorelov A.V. Herpesvirus infection in patients with juvenile arthritis. *Epidemiologiya i infektsionnyye bolezni. Aktualnyye voprosy.* 2017;1:46–53 (in Russ.).]
- Солдатова Е.Ю., Горелов А.В., Мелехина Е.В., Жолобова Е.С. Клинические особенности герпесвирусной инфекции у детей с ювенильным ревматоидным артритом. *Инфекционные болезни.* 2016;14(S1):264–265. [Soldatova Ye.Yu., Gorelov A.V., Melokhina Ye.V., Zholobova Ye.S. Clinical features of herpesvirus infection in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Infektsionnyye bolezni.* 2016;14(S1):264–265 (in Russ.).]
- Соломай Т.В., Семененко Т.А., Филагов Н.Н. и др. Вирус Эпштейна — Барр: разработка вакцин. *Иммунология.* 2020;41(4):381–390. [Solomay T.V., Semenenko T.A., Filatov N.N. et al. Epstein-Barr virus: vaccine development. *Immunologiya.* 2020;41(4):381–390 (in Russ.).]
- 10.33029/0206-4952-2020-41-3-381-390.
- Баринский И.Ф., Алимбарова Л.М., Лазаренко А.А. и др. Вакцины как средство специфической иммунокоррекции при герпетических инфекциях. *Вопросы вирусологии.* 2014;5(1):5–11. [Barinskiy I.F., Alimbarova L.M., Lazarenko A.A. et al. Vaccines as a means of specific immunocorrection for herpes infections. *Voprosy virusologii.* 2014;5(1):5–11 (in Russ.).]

- Бархалева О.А., Воробьева М.С., Хорошева Т.В. и др. Сравнительные клинические испытания отечественных лечебных вакцин против вируса герпеса простого. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2006;2(27):38–41. [Barkhaleva O.A., Vorob'yeva M.S., Khorosheva T.V. et al. Comparative clinical trials of domestic therapeutic vaccines against herpes simplex virus. *Epidemiologiya i vaksinosprofilaktika.* 2006;2(27):38–41 (in Russ.).]
- Roberts C.M., Pfister J.R., Spear S.J. Increasing proportion of herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes infection in college students. *Sex Transm Dis.* 2003;30(10):797–800. DOI: 10.1097/01.OLQ.0000092387.58746.C7.
- Aschner C.B., Herold B.C. Alpha herpesvirus Vaccines. *Curr Issues Mol Biol.* 2021;41:469–508. DOI: 10.21775/cimb.041.469.
- De Bruyn G., Vargas-Cortez M., Warren T. et al. A randomized controlled trial of a replication defective (gH deletion) herpes simplex virus vaccine for the treatment of recurrent genital herpes among immunocompetent subjects. 2006;24(7):914–920. DOI: 10.1016/j.vaccine.2005.08.088.
- Da Costa X., Kramer M.F., Zhu J. et al. Construction, phenotypic analysis, and immunogenicity of a UL5/UL29 double deletion mutant of herpes simplex virus 2. *J Virol.* 2000;74(17):7963–7971. DOI: 10.1128/jvi.74.17.7963-7971.2000.
- Da Costa X., Morrison L.A., Knipe D.M. Comparison of different forms of herpes simplex replication-defective mutant viruses as vaccines in a mouse model of HSV-2 genital infection. *Virology.* 2001;288(2):256–263. DOI: 10.1006/viro.2001.1094.
- Hoshino Y., Pesnick L., Dowdell K.C. et al. Comparison of immunogenicity and protective efficacy of genital herpes vaccine candidates herpes simplex virus 2 dl5–29 and dl5–29–41L in mice and guinea pigs. *Vaccine.* 2008;26(32):4034–4040. DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.05.022.
- Hoshino Y., Dalai S.K., Wang K. et al. Comparative efficacy and immunogenicity of replication-defective, recombinant glycoprotein, and DNA vaccines for herpes simplex virus 2 infections in mice and guinea pigs. *J Virol.* 2005;79(1):410–418. DOI: 10.1128/JVI.79.1.410-418.2005.
- Dropulich L.K., Oestreich M.C., Pietz H.L. et al. A Replication-Defective Herpes Simplex Virus (HSV)-2 Vaccine, HSV529, is Safe and Well-Tolerated in Adults with or without HSV Infection and Induces Significant HSV-2 Specific Antibody Responses in HSV Seronegative Individuals. *Open Forum Infectious Diseases.* 2017;4:S415–S416. DOI: 10.1093/ofid/ofx163.1041.
- Dropulich L.K., Oestreich M.C., Pietz H.L. et al. A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Phase 1 Study of a Replication-Defective Herpes Simplex Virus (HSV) Type 2 Vaccine, HSV529, in Adults With or Without HSV Infection. *J Infect Dis.* 2019;220(6):990–1000. DOI: 10.1093/infdis/jiz225.
- Halford W.P., Püschel R., Rakowski B. Herpes Simplex Virus 2 ICPo Mutant Viruses Are Avirulent and Immunogenic: Implications for a Genital Herpes Vaccine. *PLoS ONE.* 2010;5(8):e12251. DOI: 10.1371/journal.pone.0012251.
- Halford W.P., Püschel R., Gershburg E. et al. A live-attenuated HSV-2 ICPo virus elicits 10 to 100 times greater protection against genital herpes than a glycoprotein D subunit vaccine. *PLoS ONE.* 2011;6(3):e17748. DOI: 10.1371/journal.pone.0017748.
- Kitagawa K. Therapy of herpes simplex with heat inactivated Herpes virus hominis type 1 and type 2. *Z Hautkr.* 1973;48(13):533–535.
- Dundarov S., Andonov P., Bakalov B. et al. Immunotherapy with inactivated polyvalent herpes vaccines. *Dev Biol Stand.* 1982;52:351–358.
- Corey L., Langenberg A.G., Ashley R. et al. Recombinant glycoprotein vaccine for the prevention of genital HSV-2 infection: two randomized controlled trials. Chiron HSV Vaccine Study Group. *JAMA.* 1999;282(4):331–340. DOI: 10.1001/jama.282.4.331.
- Stanberry L.R., Spruance S.L., Cunningham A.L. et al. Glycoprotein-D-adjunct vaccine to prevent genital herpes. *N Engl J Med.* 2002;347(21):1652–1661. DOI: 10.1056/NEJMoa011915.
- Belshe R.B., Leone P.A., Bernstein D.I. et al. Efficacy results of a trial of a herpes simplex vaccine. *N Engl J Med.* 2012;366(1):34–43. DOI: 10.1056/NEJMoa1103151.
- Турова Е.П., Шитикова Г.С. Применение вакцины для лечения больных с рецидивирующим течением герпесвирусной инфекции. *Инфекционные болезни.* 2014;12(3):87–90. [Turova Ye.P., Shitikova G.S. The use of the vaccine for the treatment of patients with recurrent herpesvirus infection. *Infektsionnyye bolezni.* 2014;12(3):87–90 (in Russ.).]
- Шитикова Г.С., Абросимова Ю.Ю., Жунко О.В., Потапчук М.В. Герповак — десять лет производства и применения в практике здравоохранения. Материалы Всероссийской научной конференции с международным участием, посвященной 100-летию со дня основания филиала «Иммунопрепарат» ФГУП «НПО Микроген» МЗ и ЦРПФ. М.; 2005:213–215. [Shitikova G.S., Abrosimova Yu.Yu., Zhunko O.V., Potapchuk M.V. Gerpovak — ten years of production and use in healthcare practice. Materials of the All-Russian scientific conference with international participation, dedicated to the 100th anniversary of the founding of the «Immunopreparat» branch of the FSUE «NPO Microgen» MH and SRRF. M.; 2005:213–215 (in Russ.).]
- Шитикова Г.С., Петровский С.В., Абросимова Ю.Ю. Применение герпетической вакцины для лечения и профилактики рецидивов герпетической инфекции. *Лабораторная диагностика.* 2012;3(7). [Shitikova G.S., Petrovskiy S.V., Abrosimova Yu.Yu. The use of herpes vaccine for the treatment and prevention of recurrence of herpes infection. *Laboratornaya diagnostika.* 2012;3(7) (in Russ.).]

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

Рандомизированное открытое многоцентровое сравнительное исследование терапевтической эффективности, безопасности и переносимости комплексного растительного препарата BNO 1030 при лечении легких форм COVID-19

В. Попович¹, И. Кошел², Ю. Хаман³, В. Лещак³, О. Малофийчук⁴, Н. Капустина⁴,
И. Шевага⁵, О. Шевага⁵, Т. Куницка¹

¹Национальный медицинский университет, Ивано-Франковск, Украина

²Институт последипломного образования Национального медицинского университета, Ивано-Франковск, Украина

³Ужгородский национальный университет, Ужгород, Украина

⁴Областная клиническая больница им. Гербачевского, Ивано-Франковск, Украина

⁵Городская больница города Каменец-Подольский, Каменец-Подольский, Украина

РЕЗЮМЕ

Введение: COVID-19 является серьезной медицинской и социальной проблемой, до сих пор для него нет специфических методов лечения. Большинство пациентов с COVID-19 можно вести при помощи средств симптоматической терапии, аналогичных таковым для обычных респираторных инфекций. Во многих случаях COVID-19 протекает в легких формах, не требующих госпитализации.

Цель исследования: анализ эффективности, безопасности и переносимости применения растительного лекарственного препарата BNO 1030 при легких формах COVID-19 с целью дополнительного облегчения симптомов.

Материал и методы: открытое рандомизированное проспективное многоцентровое клиническое исследование. Из 133 прошедших скрининг амбулаторных пациентов в возрасте от 18 до 70 лет с легкими симптомами COVID-19 120 пациентов были рандомизированы в 2 параллельные группы (1:1). Основная группа получала BNO 1030 (Тонзилгон® Н) в дополнение к симптоматической терапии (ацетаминофен или ибупрофен). Контрольная группа получала только симптоматическую терапию. В окончательный анализ были включены пациенты с лабораторно подтвержденной коронавирусной инфекцией: 47 — в основной группе, 46 — в контрольной группе. Критерием оценки была динамика симптомов: гипертермии, мышечной боли, заложенности носа, выделений из носа, кашля, аносмии, гнусавости голоса, боли в горле, длительности применения жаропонижающих препаратов, связанного с клинически значимым повышением температуры. Эти симптомы врачи оценивали у пациентов во время их визитов в клинику по 4-балльной шкале. Также пациенты ежедневно в дневниках проводили самооценку симптомов по 10-балльной визуально-аналоговой шкале. Первичной конечной точкой было снижение среднего балла оценки по сравнению с исходным значением, что определялось как терапевтическая польза применения BNO 1030.

Результаты исследования: при сравнении обеих групп на протяжении времени приема препаратов в основной группе (n=47) выявлено более значительное снижение тяжести указанных симптомов при их оценке врачом на визите 2 (4-й день) и визите 3 (14-й день) по сравнению с визитом 1, а также меньшая длительность приема жаропонижающих препаратов (p<0,05). Также достоверные отличия были обнаружены в основной группе по результатам самооценки симптомов пациентами. Терапевтическая польза применения BNO 1030 составила 3 дня. В основной группе по сравнению с контрольной зарегистрировали увеличение числа выздоровевших пациентов с 73,9% до 96,6% и уменьшение количества госпитализированных пациентов с 8,6% до 4,4% соответственно (p<0,05). Все пациенты хорошо переносили прием растительного препарата.

Выводы: BNO 1030 при сочетании с симптоматической терапией ацетаминофеном или другими нестероидными противовоспалительными средствами является безопасным и эффективным препаратом для лечения легкой формы подтвержденной коронавирусной инфекции у пациентов в возрасте 18–70 лет. У больных с COVID-19, получающих Тонзилгон® Н, отмечалось более раннее облегчение симптомов, имеющее достоверную связь с приемом препарата.

Ключевые слова: фитотерапия, BNO 1030, Тонзилгон, легкие формы COVID-19, коронавирусная инфекция.

Для цитирования: Попович В., Кошел И., Хаман Ю. и др. Рандомизированное открытое многоцентровое сравнительное исследование терапевтической эффективности, безопасности и переносимости комплексного растительного препарата BNO 1030 при лечении легких форм COVID-19. ПМЖ. 2021;10:11–20.

ABSTRACT

A randomized, open-label, multicentre, comparative study of therapeutic efficacy, safety, and tolerability of complex herbal drug BNO 1030 in the treatment of mild forms of COVID-19

V. Popovych¹, I. Koshel², Y. Haman³, V. Leschak³, O. Malofiihchuk⁴, N. Kapustina⁴, I. Shevaga⁵, O. Shevaga⁵, T. Kuniyska¹

¹Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

²Institute of Postgraduate Education, National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

³Uzhgorod National University, Uzhhorod, Ukraine

⁴Regional Clinical Hospital of Gerbachevsky, Ivano-Frankivsk, Ukraine

⁵Kamianets-Podilsky City Hospital, Kamianets-Podilsky, Ukraine

Background: COVID-19 is a high burden for medicine and society as still no specific therapy exists. Most patients depend on symptomatic treatment, comparable to that in common respiratory infection e.g. Many cases of COVID-19 show mild forms without need of hospitalization.

Aim: analyze the efficacy, safety, and tolerability of the herbal medicinal product BNO 1030 in mild cases of COVID-19 to offer an additional symptomatic relieve.

Patients and Methods: the study was designed as an open label randomized, prospective, multicentred clinical trial. Out of 133 screened outpatients aged 18 to 70 with mild COVID-19 symptoms 120 patients were randomised (1:1) in 2 parallel groups. The main group received BNO 1030 (Tonsilgon® N) in addition to symptomatic therapy (acetaminophen or ibuprofen). The control group got a symptomatic therapy only. The patients with laboratory proven COVID-19 were included for the final analyses: 47 — in the main group and 46 — in the control one. The evaluation criteria were dynamics of the symptoms: hyperthermia, myalgia, nasal congestion, nasal discharge, coughing, anosmia, rhinolalia, sore throat, duration of the use of antipyretics (clinically significant fever). These symptoms were assessed during the physician's visit on a 4-point scale and self-assessed via ten-point visual analogue scale (VAS) daily in a patient's diary. The primary endpoint was the decrease of the average score compared to the baseline defined as "therapeutic benefit" from the usage of BNO 1030.

Results: in the comparison of both groups over the treatment time, the main group (n=47) showed a greater decrease in the severity of symptoms, assessed by the doctor on a 4-point scale on V2 (4th day) and V3 (14th day) compared to those on V1, as well as a reduction of the antipyretics intake duration ($p<0.05$). Significant differences of the main group were obtained, too, based on the results of symptoms self-assessment by the patient. The "therapeutic benefit" from the use of BNO 1030 was 3 days. There is an increase in the number of recovered patients from 73.9–96.6 %, and a decrease in the number of hospitalized patients from 8.6–4.4 % in the main group, as compared to the data of the control group ($p<0.05$). All patients tolerated the herbal medicine well.

Conclusions: BNO 1030 offers a safe and effective treatment benefit in patients with mild forms of diagnosed COVID-19 aged 18–70 in addition to symptomatic treatment with acetaminophen or NSAIDs. COVID-19 positive patients treated with Tonsilgon® N showed an earlier relieve of symptoms when being treated with BNO 1030.

Keywords: Phytotherapy, BNO 1030, Tonsilgon, mild COVID-19, coronavirus infection.

For citation: Popovych V., Koshel I., Haman Y. et al. A randomized, open-label, multicentre, comparative study of therapeutic efficacy, safety, and tolerability of complex herbal drug BNO 1030 in the treatment of mild forms of COVID-19. *RMJ*. 2021;10:11–20.

ВВЕДЕНИЕ

Пациентам с легкими формами COVID-19, не включенным в группы риска, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и национальные нормативные документы рекомендуют амбулаторное лечение с соблюдением режима самоизоляции. В рекомендации включены диета, применение жаропонижающих средств (парацетамола, ибупрофена) для устранения гипертермии и боли [1, 2], а также другие лекарственные средства симптоматической терапии (в соответствии с показаниями).

Однако эти симптоматические средства не охватывают все разнообразие патогенетических механизмов воспаления при COVID-19. Более того, в некоторых исследованиях выражено опасение, что ибупрофен может утяжелить течение коронавирусной инфекции, хотя убедительные доказательства за или против этого заключения отсутствуют [3, 4]. По этой причине необходимо использование сочетаний лекарственных препаратов. Из этих соображений некоторые вещества растительного происхождения могут играть важную роль в лечении COVID-19 во время пандемии. Использование лекарственных препаратов по новым показаниям имеет некоторые возможные преимущества, к числу которых относятся сокращение времени разработки, снижение затрат и регуляторная поддержка для ускорения вывода препаратов на рынок с целью устранения текущей пандемии. Экспериментальное исследование *in vitro* и *in silico* показало, что сочетание куркумина с разрабатываемыми препаратами обладает противовирусной активностью в отношении SARS-CoV-2 [5]. Растительные лекарственные препараты могут влиять на различные этапы цикла репликации вируса и/или стимулировать процессы заживления и регенерации, модулируя иммунный ответ хозяина комбинированным образом. Кроме того, растительные лекарственные препараты хорошо переносятся, нежелательные реакции развиваются редко. Многие растительные компоненты, например флавоноиды, терпеноиды, полисахариды или различные гликозилированные метаболиты, эффективны при респираторных и воспалительных заболеваниях благодаря непосредственному

противовирусному или противовоспалительному действию. В растительных экстрактах, состоящих из нескольких молекулярных компонентов, различные механизмы противовирусного действия могут сочетаться и обладать аддитивным или даже синергичным эффектом. В сентябре 2020 г. экспертный комитет ВОЗ одобрил протокол клинических испытаний растительных лекарственных препаратов для лечения COVID-19 [6].

Клинические исследования эффективности растительных препаратов, соответствующие стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP), очень немногочисленны, однако эта ситуация изменилась после выпуска соответствующих рекомендаций [7]. Поскольку случаям легкого течения заболевания уделяется меньше внимания, несмотря на то, что такое течение отмечается у 40–80% пациентов с диагностированной коронавирусной инфекцией [8, 9], это исследование показывает возможности применения обладающих доказанной безопасностью лекарственных препаратов растительного происхождения с целью оптимизации симптоматической терапии легких случаев COVID-19. С учетом недавнего появления мутировавших штаммов вируса число случаев инфекции SARS-CoV-2 увеличивается. Темп вакцинации медленный. Доля бессимптомно протекающих случаев COVID-19 среди инфицированных пациентов высока, возможность ее распространения значительна [10, 11]. Кроме того, возможный рост частоты легких форм COVID-19 остается важным фактором, поскольку варианты тяжелого течения заболевания развиваются после относительно легких симптомов. Более короткий период от начала симптомов до их утяжеления и госпитализации пациентов связан с ухудшением исходов COVID-19, и у нас до сих пор нет достаточной информации о действительном течении и лечении легких форм этого заболевания [12, 13]. В то же время ВОЗ в обновленных рекомендациях по сдерживанию распространения COVID-19 заявила о необходимости диагностики и эффективного лечения пациентов с легкими

и среднетяжелыми вариантами течения заболевания [1]. Легкое течение COVID-19 характеризуется некоторыми неспецифическими симптомами, похожими на симптомы простуды или гриппа: лихорадкой, кашлем, болью в горле, заложенностью носа, общим недомоганием, головной болью, мышечной болью и аносмией при отсутствии симптомов пневмонии и дыхательной недостаточности [1, 14]. Эти симптомы типичны для нетяжелых острых вирусных инфекций верхних дыхательных путей и острого назофарингита, вызываемых известными коронавирусами человека, например hCoV-229E, OC43, NL63 и HKU1 [15, 16]. К сожалению, эффективное лечение COVID-19 отсутствует. Механизмы действия возможных лекарственных препаратов связаны с противовирусными эффектами (ремдесвир, лопинавир, ритонавир, интерферон β), блокадой слияния вируса с клеточной мембраной — рекомбинантный ангиотензинпревращающий фермент человека, гидроксихлорохин и некоторые другие, однако их рассматривают как средства лечения тяжелых форм заболевания [17–19]. Не обнаружено клинической пользы применения некоторых из этих испытанных препаратов [20–22].

В клинической практике используют фитониринговый экстракт растительного происхождения, состоящий из частей 7 лекарственных растений: корень алтея лекарственного (*Radix Althaeae*), цветы ромашки аптечной (*Flores Chamomillae*), трава хвоща обыкновенного (*Herba Equiseti*), листья грецкого ореха (*Folia Jungladis*), трава тысячелистника обыкновенного (*Herba Millefolii*), кора дуба (*Cortex Quercus*) и трава одуванчика лекарственного (*Herba Taraxaci*); этот препарат известен под названием Тонзилгон® Н. Компоненты этого лекарственного препарата обладают антисептическим и противовоспалительным действием, способствуют повышению неспецифической резистентности [23–29]. Показаниями к его применению являются острые и хронические заболевания верхних дыхательных путей (тонзиллит, фарингит, ларингит), а также профилактика осложнений респираторных заболеваний. Также он применяется в качестве дополнения к терапии антибиотиками при бактериальных инфекциях. К настою во времени накоплен опыт применения препарата Тонзилгон® Н при лечении острых вирусных инфекций глоточного лимфоидного кольца: острого назофарингита и тонзиллита [30, 31].

Целью настоящего исследования была оценка эффективности растительного экстракта BNO 1030 (Тонзилгон® Н) в качестве дополнения к стандартному лечению по сравнению с только стандартным лечением легких форм COVID-19 (острого назофарингита) в соответствии с рекомендациями ВОЗ и национальных органов [1, 2].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Открытое поисковое сравнительное многоцентровое рандомизированное проспективное исследование в параллельных группах было выполнено в 4 амбулаторных отделениях больниц Украины с июня по декабрь 2020 г. Это исследование было выполнено по стандартам GCP, в соответствии с Хельсинкской декларацией и было утверждено этическим комитетом в каждом исследовательском центре.

Каждый участник исследования до выполнения каких-либо связанных с исследованием процедур дал письменное согласие на участие в исследовании.

Участники

Для участия в исследовании было скринировано 133 пациента с симптомами легкой формы COVID-19, из них было рандомизировано 120 амбулаторных пациентов в возрасте 18–70 лет. Диагноз устанавливался по следующим данным: клинические симптомы и предшествующий контакт с лицом, у которого была подтверждена коронавирусная инфекция. Все пациенты были рандомизированы в 2 группы: основная, принимающая BNO 1030 (Тонзилгон® Н) — стандартизованный экстракт из 7 лекарственных растений в дополнение к стандартной терапии, и контрольная группа, получающая только стандартную симптоматическую терапию.

Восемнадцать мужчин (30,0%) и 42 женщины (70,0%) (средний возраст — $32,98 \pm 13,12$ года) были рандомизированы в основную группу ($n=60$); 19 мужчин (31,7%) и 41 женщина (68,3%) (средний возраст — $33,90 \pm 11,79$ года) — в контрольную группу ($n=60$).

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте 18–70 лет с типичными симптомами коронавирусной инфекции. Обязательными признаками были внезапное развитие симптомов, нарушение обоняния (аносмия, гипосмия) и документированный контакт с подтвержденным случаем COVID-19. К другим типичным симптомам заболевания относились: гипертермия, мышечные боли, кашель, заложенность носа, выделения из носа (передняя или задняя ринорея). Дополнительными критериями включения в это исследование были: отсутствие признаков вирусной пневмонии или гипоксии, возможность самоизоляции в амбулаторных условиях, желание и способность пациента следовать протоколу исследования, подписание информированного согласия. Клинические симптомы, относящиеся к критериям включения, соответствовали диагностическим критериям легкой COVID-19 и симптомам, указанным в рекомендациях ВОЗ и представленным в национальных клинических руководствах [1, 20]. У рандомизированных пациентов инфекция COVID-19 была подтверждена лабораторным методом. Диагноз считали подтвержденным при наличии не менее одного положительного результата ПЦР, диагностически значимых уровней IgM и IgG.

Критерии невключения: показания к стационарному лечению, наличие иммунодефицитных состояний, онкологические заболевания, хронические заболевания сердечно-сосудистой или бронхолегочной системы, сахарный диабет, индивидуальная непереносимость компонентов лекарственного препарата.

Критерии исключения пациента из исследования: решение пациента прекратить участие в исследовании с отзывом письменного информированного согласия; потеря контакта с пациентом; индивидуальная непереносимость исследуемого лекарственного препарата и референтного режима терапии; возникновение у пациента серьезных и/или непредвиденных побочных эффектов (реакций) во время исследования; развитие осложнений сопутствующего заболевания, которое, по мнению врача, требует исключения пациента из исследования; отрицательный результат лабораторного исследования на коронавирусную инфекцию.

Процедуры

Находящимся в самоизоляции пациентам обеих групп были назначены щадящая диета, устранение раздражающих воздействий на носоглотку, носовые ирригации изотоническим солевым раствором 4 р/сут

в течение 14 дней, жаропонижающие средства (ацетаминофен или ибупрофен в соответствии с национальными указаниями Министерства здравоохранения Украины) при наличии клинически значимого повышения температуры (выше 38 °С) и/или мышечной боли, превышающей 3 балла по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Пациентам основной группы дополнительно назначали капли BNO 1030 (Тонзилгон® Н) внутрь из одной партии по 25 капель 6 р/сут. Капли для приема внутрь BNO 1030 являются стандартизованным водно-спиртовым экстрактом. Активные вещества: в 100 г капель содержится 29 г водно-спиртового экстракта (экстрагирующее вещество этанол 59% по объему) из следующих лекарственных растений: корни алтея (*Radix Althaeae*) 0,4 г; цветки ромашки (*Flores Chamomillae*) 0,3 г; трава хвоща (*Herba Equiseti*) 0,5 г; листья грецкого ореха (*Folia Jugladis*) 0,4 г; трава тысячелистника (*Herba Millefolii*) 0,4 г; кора дуба (*Cortex Quercus*) 0,2 г; трава одуванчика лекарственного (*Herba Taraxaci*) 0,4 г. Вспомогательные вещества: этанол 19% (по объему), вода очищенная.

Наименование и адрес изготовителя: «Бионорика СЕ», Кершенштайнерштрассе, 11–15, 92318 Ноймаркт, Германия.

Утвержденными показаниями к применению препарата являются лечение острых и хронических заболеваний верхних дыхательных путей (тонзиллита, фарингита, ларингита), профилактика осложнений при респираторных вирусных инфекциях, а также дополнение к терапии антибиотиками при бактериальных инфекциях.

Запрещенные препараты: другие растительные лекарственные препараты, иммуностимулирующие и иммуномодулирующие препараты, противовирусные препараты, кортикостероиды.

В этом исследовании участвовали практикующие специалисты-оториноларингологи с опытом работы не менее 5 лет.

ПАРАМЕТРЫ ИСХОДОВ

Оценка всех данных была выполнена врачом во время 3 визитов на протяжении 14 дней. На Визите 1 (В1) в День 1 проводили скрининг, рандомизацию, назначение терапии. Визит 2 (В2) в День 4±1 представлял собой телефонный или виртуальный контакт, в ходе которого оценивали состояние пациента, определяли потребности внепланового визита. На Визите 3 (В3) в День 14±1 по окончании терапии проводилась оценка ее эффективности. Пациенты могли выполнить телефонный звонок в любой день. Незапланированный визит мог быть проведен при ухудшении состояния пациента, сохранении или утяжелении симптомов заболевания, включая, но не ограничиваясь, повышением температуры в подмышечной впадине выше 38,0 °С на 3-й день исследования и/или в последующие дни приема препаратов.

Наблюдение одного пациента продолжалось не более 14±1 день (период самоизоляции пациента). Были оценены симптомы, включенные в шкалу проявлений легкой формы COVID-19, например гипертермия, мышечная боль, заложенность носа, выделения из носа, кашель, аносмия, гнусавость голоса, боль в горле. Во время планового визита врача все симптомы оценивали по 4-балльной шкале (0 — отсутствует, 1 — незначительный, 2 — умеренный, 3 — сильный или значительный). Гипертермию оценивали следующим образом: 0 (отсутствие) <37 °С, 1 — от 37 °С

до 37,5 °С, 2 — от 37,5 °С до 38 °С, 3 — >38 °С. Кроме того, пациент ежедневно оценивал симптомы в своем дневнике в соответствии с тяжестью лихорадки, мышечной боли, заложенности носа, выделений из носа, кашля, аносмии и боли в горле по 10-балльной ВАШ: <3 — легкие, от 3 до 7 — умеренные, >7 — тяжелые.

Основным критерием эффективности был день начала ответа на лечение, снижение тяжести симптомов заболевания по оценочной шкале во время каждого визита по сравнению с оценкой при Визите 1, динамика выполненной врачом оценки и самооценки симптомов пациентом. Вторичные критерии: динамика применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), оценка «терапевтической пользы» применения BNO 1030, исходы лечения, наличие или отсутствие показаний к госпитализации.

РАЗМЕР ВЫБОРКИ

Исследование было спланировано для получения надежного клинического описания эффективности активного (дополнительного) применения BNO 1030 по сравнению с только референтной стандартной терапией.

В соответствии с полученными данными были выполнены некоторые предварительные описательные и статистические оценки. На основании упрощенных допущений, например пригодности для оценки данных всех пациентов, $\alpha=0,05$, применимости двустороннего t-критерия и равной дисперсии в обеих группах, использованный объем выборки ($n=120$) позволяет обнаружить даже слабые различия эффектов между группами, начиная от 0,37 и более. Распределение пациентов по группам было равным 1:1.

РАНДОМИЗАЦИЯ

Пациентов случайным образом распределяли в группу, получающую один из возможных вариантов лечения в соответствии с основным списком рандомизации. Рандомизацию выполняли с применением программного обеспечения StatSoft (генератор случайных чисел). Рандомизацию выполняли в отношении каждого пациента, подписавшего информированное согласие.

СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

С целью определения однородности групп были использованы методы дескриптивной статистики для описания исходного состояния основной и контрольной групп (для количественных параметров: n , среднее арифметическое, медиана, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения; для качественных параметров: частота и доля в процентах). Проверка нормальности распределения данных в группах была выполнена в отношении количественных параметров тестом Шапиро — Уилка. При обнаружении нормального распределения данных по некоторым параметрам группы сравнивали с применением критерия Стьюдента для независимых выборок. В иных случаях (если распределение данных отличалось от нормального) сравнение групп выполняли по критерию Манна — Уитни. В отношении дискретных переменных группы сравнивали по критерию Пирсона хи-квадрат или точному критерию Фишера. Для анализа эффективности вычисляли для каждой группы дескриптивные статистические параметры (n , среднее арифметическое, медиану, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения) при всех визитах в соответствии со схемой обследования пациента.

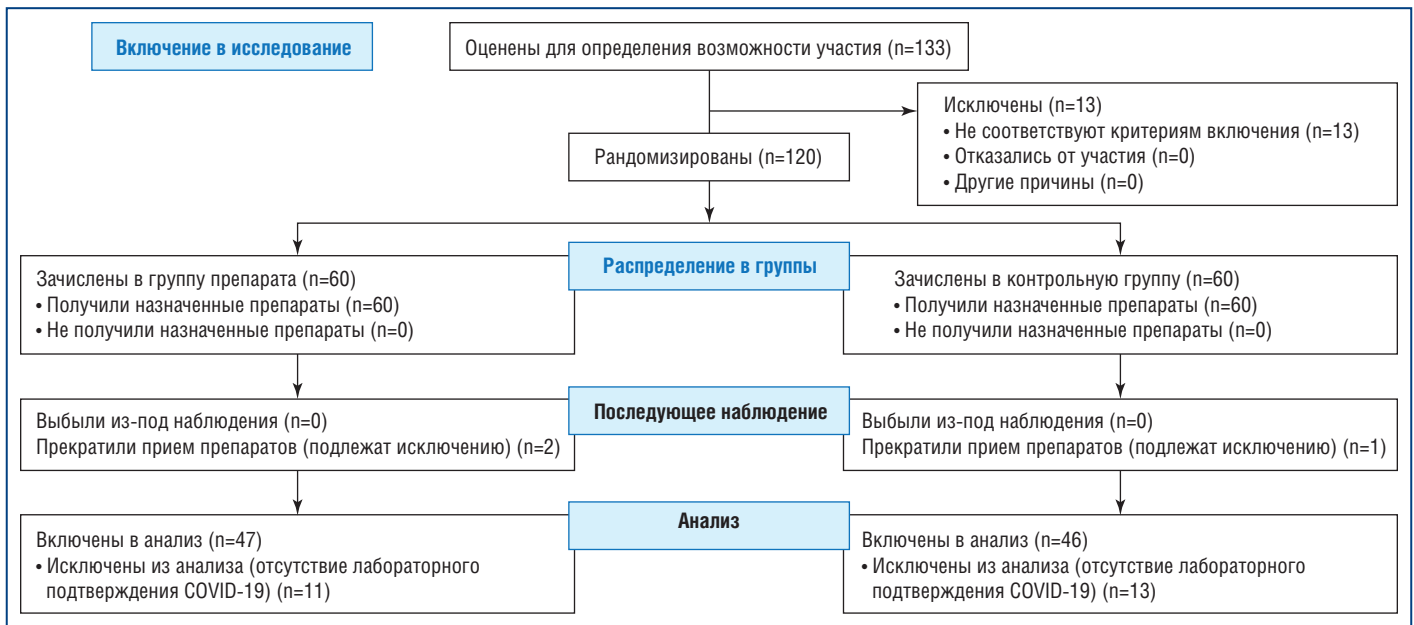


Рис. 1. Схема распределения участников исследования: пациенты, включенные в скрининг и рандомизацию и исключенные из исследования

Анализ динамики упомянутых параметров в каждой группе выполняли двухфакторным дисперсионным анализом (ANOVA) по указанной ниже схеме: фактор «Визит» был дискретным (уровни: Визит 1... Визит n); фактор «Пациенты» был случайным.

Результаты последующих визитов сравнивали с данными Визита 1 с помощью анализа контрастов с применением простых контрастов.

Сравнение динамики исследуемых параметров между группами выполняли по разностям $dTi = (TV_{\text{визит } n} - TV_{\text{визит } 1})$ исследуемых параметров с помощью теста Манна – Уитни. Уровень значимости теста Шапиро – Уилка принимали равным 0,01, а для остальных критериев его принимали равным 0,05.

Анализ был выполнен с помощью программ IBM SPSS 22.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ИССЛЕДОВАННАЯ ВЫБОРКА

Для участия в исследовании было скринировано 133 пациента. Тринадцать из них соответствовали критериям исключения. Остальные 120 пациентов в возрасте 18–65 лет с клинически диагностированной легкой коронавирусной инфекцией были рандомизированы в контрольную ($n=60$) или основную ($n=60$) группу (рис. 1).

Три пациента (2,5%) были исключены из исследования: 1 — в контрольной группе и 2 — в основной группе (потеря контакта с пациентом). Двадцать четыре пациента (20%) были исключены из окончательной оценки результатов (11 — в основной группе и 13 — в контрольной группе). Причиной было отсутствие лабораторного подтверждения COVID-19. Поэтому в оценку результатов были включены 93 пациента (77,5%) (47 в основной группе и 46 в контрольной группе) с лабораторно подтвержденной коронавирусной инфекцией.

В таблице 1 показано распределение всех пациентов с лабораторно подтвержденной SARS-CoV-2-инфекцией по полу.

В таблице 2 показано распределение пациентов по возрасту. Группы были сопоставимыми по полу и возрасту.

Исходы и оценка

В таблице 3 представлены сравнительные характеристики динамики симптомов легкой COVID-19 у пациентов основной и контрольной групп по оценкам врача по 4-балльной шкале. В исходном состоянии (B1) отсутствовали значительные различия ($p>0,05$) по таким основным клиническим проявлениям заболевания, как гипертермия, мышечная боль, заложенность носа, выделения из носа, кашель, anosmia, гнусавость голоса, боль в горле. У пациентов основной группы обнаружено значительно более быстрое снижение температуры во время B2 ($p<0,05$). Во время B3 это различие было недостоверным.

Показатель мышечной боли в основной группе во время B2 и B3 был более низким, чем в контрольной ($p<0,05$). Похожая динамика была обнаружена в отношении заложенности носа: во время B2 этот симптом был снижен на 17,4% в основной группе, а в контрольной группе повышен на 27,2% ($p<0,05$). Во время B3 заложенность носа была более выраженной у пациентов контрольной группы ($p<0,05$).

Таблица 1. Распределение пациентов по полу

Пол	Основная группа (n=49)		Контрольная группа (n=47)		p
	n	%	n	%	
Мужской	16	32,65	15	31,91	0,9384
Женский	33	67,35	32	68,09	

Таблица 2. Распределение пациентов по возрасту

Группа	Статистические значения		p
	$M \pm SD$	Me (Min-Max)	
Основная (n=49)	33,08±12,34	29 (18-63)	0,8282
Контрольная (n=47)	33,62±11,75	31 (18-65)	

Таблица 3. Сравнение динамики тяжести основных симптомов в группах по оценке врача

Показатель	Визит	Основная группа, %	Контрольная группа, %	U-критерий Манна – Уитни	p
Гипертермия	B1	100	100	1096,00	0,675
	B2-B1	-41,4	-7,3	765,50	0,003
	B3-B1	-98,0	-89,5	1003,00	0,261
Мышечная боль	B1	100	100	1003,00	0,260
	B2-B1	-24,5	6,1	586,00	0,000
	B3-B1	-97,1	-67,6	697,00	0,001
Заложенность носа	B1	100	100	1455,00	0,064
	B2-B1	-17,4	27,2	644,50	0,000
	B3-B1	-95,4	-65,4	714,00	0,001
Выделения из носа	B1	100	100	959,50	0,124
	B2-B1	-25,5	-29,7	1062,50	0,457
	B3-B1	-92,7	-85,7	999,00	0,221
Кашель	B1	100	100	862,00	0,215
	B2-B1	43,9	28,1	1126,50	0,839
	B3-B1	-100,0	-51,0	1083,00	0,005
Аносмия	B1	100	100	1129,00	0,848
	B2-B1	170,0	177,2	1121,50	0,821
	B3-B1	-11,3	74,7	952,00	0,000
Гнусавость голоса	B1	100	100	1147,00	0,973
	B2-B1	-13,1	23,0	946,00	0,004
	B3-B1	-90,2	-65,1	1021,00	0,320
Боль в горле	B1	100	100	1113,00	0,769
	B2-B1	-51,6	-34,7	973,00	0,145
	B3-B1	-100,0	-90,9	1049,50	0,435

Кашель усиливался в обеих группах во время B2 ($p > 0,05$). Во время B3 кашель полностью прекратился у пациентов основной группы, а у пациентов из контрольной группы интенсивность кашля уменьшилась вдвое ($p < 0,05$).

Тяжесть аносмии была значительной во время B2 у пациентов обеих групп ($p > 0,05$). В дальнейшем обоняние улучшалось, степень его нарушения достигла уровня статистической значимости между группами к B3.

Во время B2 показатель выраженности гнусавости голоса снизился в основной группе, но повысился в контрольной ($p < 0,05$). Однако во время B3 динамика выравнивалась, и выраженность этого симптома у пациентов не имела значительных различий ($p > 0,05$).

Ослабление боли в горле на протяжении всех визитов было более выраженным в основной группе, но это различие было статистически незначимым ($p > 0,05$) во время всех визитов.

В таблице 4 представлена сравнительная характеристика динамики тяжести симптомов, включенных в шкалу выраженности легкой COVID-19, по самостоятельной оценке пациентов.

Основными клиническими симптомами, наиболее значимыми для удаленной оценки состояния амбулаторных пациентов во время самоизоляции, были лихорадка и мышечная боль, что отражало плохое общее самочувствие. После 3 дней приема препаратов у пациентов были обнаружены значительные различия в выраженности лихорадки, и эти различия оставались до 8-го дня при-

ема препаратов. С 9-го дня эти показатели значительно не различались.

Показатели мышечной боли значительно различались в сравниваемых группах с 3-го дня и до конца периода наблюдения.

Характеристики динамики заложенности носа по данным оценок пациентом и врачом совпадали (табл. 3 и 4). Значительные различия между группами были отмечены с 3-го дня и на протяжении всего периода наблюдения.

Со 2-го по 4-й день приема препаратов различия между группами по выраженности боли в горле были значительными, с 5-го дня — незначительными. Не обнаружено значительных различий динамики ринореи, кашля и аносмии в исследуемых группах по самооценке пациентов.

Как известно, наличие таких симптомов, как лихорадка и мышечная боль является важным критерием оценки тяжести заболевания и одним из основных показаний к применению НПВП или жаропонижающих препаратов. Мы выполнили анализ динамики приема данных групп препаратов в зависимости от тяжести лихорадки и/или мышечной боли на основании результатов самооценки пациентов (рис. 2, 3). Как можно видеть на рисунке 3, умеренная лихорадка (более 3 баллов), требующая назначения жаропонижающих препаратов, была зарегистрирована у пациентов обеих групп на протяжении первых 3 дней заболевания. С 4-го дня пациенты основной группы отмечали снижение лихорадки до уровня меньше 3 баллов, что делало излишним применение НПВП. В контроль-

Таблица 4. Сравнение динамики симптомов в наблюдаемых группах по результатам самооценки пациентом

Показатель	День	U-критерий Манна – Уитни	p	Показатель	День	U-критерий Манна – Уитни	p
Жар	День 2 – День 1	1085,50	0,487	Заложенность носа	День 2 – День 1	1130,00	0,821
	День 3 – День 1	1001,50	0,202		День 3 – День 1	867,00	0,014
	День 4 – День 1	812,00	0,010		День 4 – День 1	720,50	0,001
	День 5 – День 1	806,00	0,009		День 5 – День 1	669,50	0,000
	День 6 – День 1	774,00	0,005		День 6 – День 1	596,50	0,000
	День 7 – День 1	824,50	0,015		День 7 – День 1	608,50	0,000
	День 8 – День 1	868,50	0,035		День 8 – День 1	616,00	0,000
	День 9 – День 1	892,00	0,054		День 9 – День 1	629,50	0,000
	День 10 – День 1	978,50	0,198		День 10 – День 1	643,00	0,000
	День 11 – День 1	994,00	0,241		День 11 – День 1	691,50	0,001
	День 12 – День 1	1067,50	0,532		День 12 – День 1	720,00	0,001
	День 13 – День 1	1095,50	0,677		День 13 – День 1	725,50	0,002
	Мышечная боль	День 2 – День 1	1069,50		0,377	Боль в горле	День 2 – День 1
День 3 – День 1		903,00	0,034	День 3 – День 1	834,00		0,007
День 4 – День 1		630,50	0,000	День 4 – День 1	866,00		0,023
День 5 – День 1		653,50	0,000	День 5 – День 1	995,50		0,226
День 6 – День 1		599,00	0,000	День 6 – День 1	970,50		0,162
День 7 – День 1		674,00	0,000	День 7 – День 1	1026,50		0,339
День 8 – День 1		638,00	0,000	День 8 – День 1	1034,50		0,372
День 9 – День 1		684,00	0,001	День 9 – День 1	1038,50		0,391
День 10 – День 1		656,50	0,000	День 10 – День 1	1078,50		0,579
День 11 – День 1		658,50	0,000	День 11 – День 1	1069,00		0,530
День 12 – День 1		679,00	0,000	День 12 – День 1	1116,00		0,787
День 13 – День 1		700,00	0,001	День 13 – День 1	1100,00		0,696

ной группе похожие значения показателей отмечались на 2,5 дня позже — в среднем через 6,5 дня от начала лечения. Кроме того, в контрольной группе отмечена тенденция к более высокой гипертермии в первые 3 дня наблюдения.

Мышечная боль с тяжестью свыше 3 баллов, приводящая к необходимости приема НПВП (ацетаминофен или ибупрофен), длилась до 7-го дня в основной группе и до 10-го дня в контрольной группе. Более того, в контрольной группе обнаружена тенденция к усилению мышечной боли с 5,55 балла в 1-й день до 5,74 балла в 4-й день.

Таким образом, «терапевтическая польза» лечения симптомов гипертермии и мышечной боли с применением BNO 1030 составляет 3 дня.

Режим самоизоляции пациентов предоставил возможность удаленного консультирования. Пациенты могли в любое время связаться с врачом по телефону, в связи с чем количество дополнительных телефонных контактов может служить критерием эффективности лечения. Число дополнительных консультативных контактов с врачом в контрольной группе было значительно выше, чем в основной группе, — 32 против 16. Наиболее частыми поводами для удаленного консультирования были гипертермия и мышечная боль.

Также мы сравнили исходы лечения (например, необходимость госпитализации, продолжение течения заболевания и пр.) в обеих группах на 14-й день, т. е. к концу периода самоизоляции (табл. 5). На 14-й день в основной группе 96,6% пациентов выздоровели, 4,4% были госпитализиро-

ваны; в контрольной группе выздоровели 73,9% пациентов, а 8,6% были госпитализированы. Кроме того, на 14-й день (окончание приема препаратов) 17,3% пациентов контрольной группы жаловались на сохраняющиеся или остаточные симптомы (от 1 до 3 баллов по ВАШ). Показатели критерия исхода лечения имели при этом статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Безопасность и переносимость

Анализ безопасности выявил хорошую переносимость лечения. Во время ВЗ (завершающего визита) 2 пациента основной группы и 1 пациент контрольной группы отметили, что у них были временные симптомы абдоминального дискомфорта: тошнота, изжога, умеренная боль. Один пациент основной группы отметил эпизод диареи. Все эти симптомы были легкими и не привели к изменению порядка приема препаратов.

Обсуждение результатов

Исследование показало, что среди пациентов с легкой COVID-19 было больше женщин, чем мужчин, средний возраст пациентов составил $33,35 \pm 12,04$ года. Опубликованные данные свидетельствуют о том, что COVID-19 у мужчин протекает тяжелее и чаще завершается летальным исходом [8, 32]. В различных возрастных группах доля мужчин с тяжелым течением этого заболевания так-

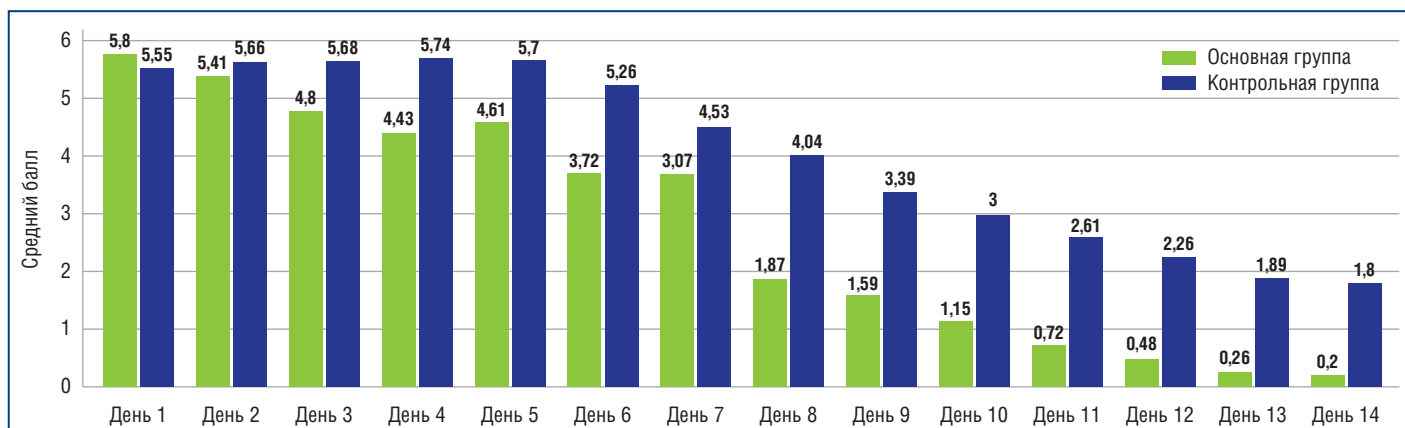


Рис. 2. Динамика тяжести мышечной боли в группах по результатам самооценки

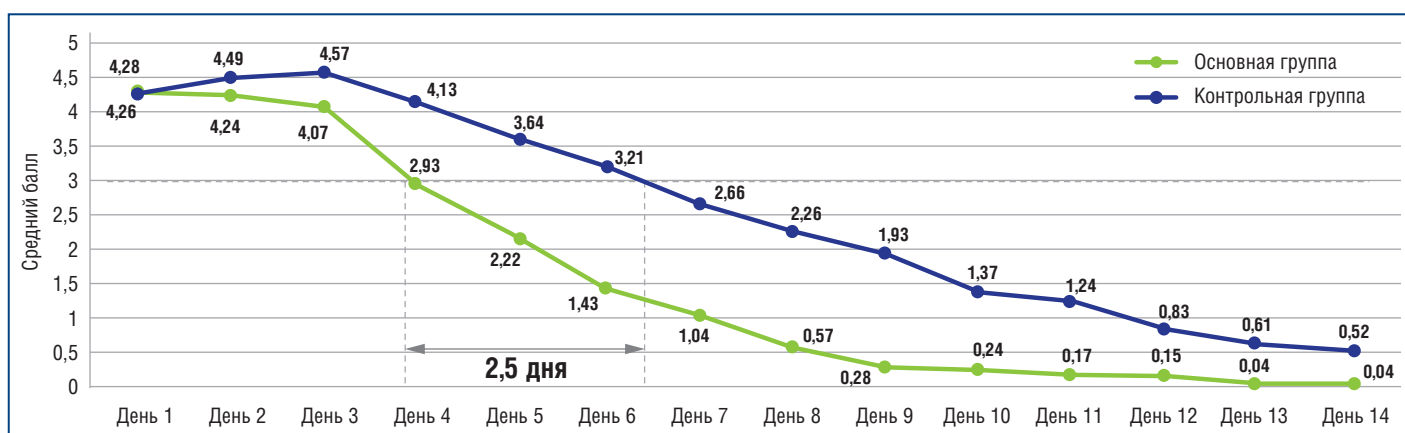


Рис. 3. Динамика тяжести лихорадки в группах по результатам самооценки

же выше, чем доля женщин [32–34]. Было также показано влияние возраста на исходы у пациентов, госпитализированных с COVID-19: в старших группах выше частота тяжелых форм. Это означает, что существуют значительные возрастные и половые различия между группами пациентов с различными степенями тяжести заболевания, и такие пациенты нуждаются в дифференцированном подходе к назначению амбулаторного лечения в режиме самоизоляции.

Рекомендации по лекарственной терапии легкой COVID-19 включают только симптоматические средства для облегчения симптомов, например жаропонижающие (ацетаминофен или ибупрофен) [1, 2]. Установлена эффективность некоторых лекарственных препаратов растительного происхождения при нетяжелых острых вирусных инфекциях верхних дыхательных путей [30, 31]. Поэтому необходимо проведение соответствующих требованиям GCP исследований эффективности применения лекарственных препаратов растительного происхождения, в частности BNO 1030, при лечении легкой формы коронавирусного заболевания.

Настоящее исследование показало возможность эффективного применения лекарственного препарата растительного происхождения BNO 1030 в дополнение к стандартной симптоматической терапии. У пациентов группы BNO 1030 обнаружена меньшая тяжесть таких симптомов, как гипертермия, мышечная боль, заложенность носа, кашель, аносмия и гнусавость голоса, по оценке врача, во время В2 и В3 по сравнению с В1 и контрольной группой. Обнаружены существенные различия в динамике ослабления симптомов и результатах самооценки симптомов пациентами.

Таблица 5. Анализ групп лечения в соответствии с исходом лечения

Результат	Основная группа (n=47)		Контрольная группа (n=46)		p
	n	%	n	%	
Выздоровление	45	96,6	34	73,9	0,0418
Госпитализация	2	4,4	4	8,6	
Продолжение заболевания	-	-	8	17,3	

Важным и интересным выводом этого исследования является усиление симптомов, в частности гипертермии и мышечной боли, в контрольной группе пациентов по сравнению с основной группой в первые 3–4 дня наблюдения. Это приводило к более частым удаленным консультациям пациентов. Многие исследователи полагают, что слабая динамика регрессии симптомов и, более того, утяжеление симптомов острой респираторной инфекции являются причиной неоправданного назначения антибиотиков врачами и желания пациентов получить антибиотикотерапию, что становится одной из основных причин глобальной проблемы антибиотикорезистентности [35]. По результатам некоторых исследований, более 90% пациентов с коронавирусной инфекцией получают антибиотики, включая сочетанную терапию и парентеральное введение препаратов в амбулаторных условиях. В таких ситуациях ВОЗ рекомендует при бактериальной инфекции проводить антибактериальную терапию только в условиях стационара [36].

Растительный лекарственный препарат

Тонзилгон® Н

- Способствует уменьшению воспаления и боли в горле
- Помогает снизить количество обострений хронического тонзиллита¹
- Предупреждает развитие осложнений при ОРВИ

Для детей
от 1 года
и взрослых²



Природа. Наука. Здоровье.

www.tonsilgon.ru



РЕКЛАМА

1. Дроздова М. В., Рязанцев С. В. Опыт применения препарата Тонзилгон Н при лечении хронического тонзиллита у часто болеющих детей. Российская оториноларингология, 2016; №5(84):120-125. DOI: 10.18692/1810-4800-2016-5-120-125. 2. Тонзилгон® Н (капли) – для взрослых и детей от 1 года, Тонзилгон® Н (таблетки) – для взрослых и детей старше 6 лет. РУ: П N014245/02 ОТ 30.12.2011, П N014245/01 ОТ 29.12.2011. 3. КР306. Клинические рекомендации Минздрава РФ. Острый тонзиллит и фарингит (острый тонзиллофарингит), 2021 г. 4. КР683. Клинические рекомендации Минздрава РФ. Хронический тонзиллит, 2021 г.

Наши результаты лечения легкой COVID-19 с применением BNO 1030 соответствуют данным, опубликованным в литературе [30, 31]. Результаты этих исследований показали, что препарат BNO 1030 (Тонзилгон® Н) эффективен при лечении острых респираторных вирусных инфекций. Наши результаты подтверждаются данными проведенного в Германии наблюдательного исследования, которое показало эффективность и безопасность этого препарата у более чем 1100 пациентов с рецидивирующими острыми инфекциями верхних дыхательных путей [37].

Важным и интересным фактом, обнаруженным в этом исследовании, было снижение потребности пациентов, получавших BNO 1030, в системном применении НПВП (ибупрофена или ацетаминофена) в связи с более значительным ослаблением симптомов, например лихорадки и мышечной боли. Терапевтическая польза составила 3 дня. Некоторые исследователи высказали озабоченность тем, что ибупрофен может утяжелять течение коронавирусного заболевания [3, 4]. Уменьшение продолжительности приема НПВП в совокупности с другими эффектами этого лекарственного препарата является важным фактором в улучшении результатов лечения. В основной группе пациентов обнаружены значительно лучшие показатели исхода лечения. На 14-й день 96,6% пациентов основной группы выздоровели и 4,4% были госпитализированы.

В контрольной группе 73,9% пациентов выздоровели и 8,6% были госпитализированы. Кроме того, у 17,3% пациентов контрольной группы на 14-й день (окончание приема препаратов) симптомы все еще сохранялись, и эти пациенты нуждались в дальнейшей лекарственной терапии и наблюдении.

Таким образом, показанная в этом исследовании эффективность BNO 1030 в значительной степени соответствует результатам ранее выполненных исследований с участием пациентов с острыми вирусными инфекциями. Однако преимуществом этого исследования является установление диагноза легкой COVID-19 по общепринятым критериям. Рандомизированная и включенная в анализ группа пациентов была однородной по диагнозу и клиническим проявлениям, что позволило сделать обоснованные выводы по оценке общих результатов лечения. В основной группе выздоровело значительно больше пациентов, чем в контрольной. Терапевтическая польза по критерию симптоматического лечения гипертермии и мышечной боли в основной группе пациентов составила 3 дня, что свидетельствует о значительно большем числе выздоровевших пациентов. Это позволяет уменьшить число пациентов с продолжающимся заболеванием и потребностью в дальнейшей изоляции и фармакотерапии до полной регрессии симптомов, что является критическим фактором распространения инфекции, поскольку уменьшение средней продолжительности инфекционного периода может предотвратить в среднем от 442 852 до 44,4 млн случаев вызванной SARS-CoV-2 инфекции, в зависимости от доли пролеченных случаев, средней продолжительности инфекционного периода и способности вируса к репродукции. Предполагается, что лечение до 75% всех случаев инфекции, включая бессимптомные инфекции с R_0 2,5, предотвратит 35,9 млн случаев и 4 млн госпитализаций, что сэкономит 48,8 млрд долларов США [38].

Был выбран дизайн сравнительного исследования без плацебо-контроля. Было выполнено сравнение с лечением, соответствующим клиническим указаниям, предусматривающим обязательное назначение только сим-

птоматической терапии жаропонижающими препаратами [1, 2]. Поэтому все различия результатов лечения можно объяснить клиническими эффектами BNO 1030.

ОГРАНИЧЕНИЯ

К ограничениям этого исследования относится открытый дизайн вследствие отсутствия плацебо. Диагноз был первоначально поставлен по клиническим данным, и лабораторные данные становились доступными только через несколько дней. Ограниченное число пациентов в этом исследовании не позволило оценить воздействие дополнительного приема растительного лекарственного препарата на риск развития тяжелых форм заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дополнительный прием некоторых лекарственных препаратов растительного происхождения, например BNO 1030 Тонзилгон® Н, может быть полезным при лечении легкой COVID-19, значительно ослабляя клинические симптомы, улучшая общее состояние пациентов, сокращая длительность лечения и потребность в жаропонижающих средствах, обладая при этом благоприятным профилем безопасности. Можно рекомендовать включение этого лекарственного препарата в схему лечения пациентов с легкой COVID-19. Однако для лучшей оценки такого лечения в отношении отдельных симптомов заболевания и проблем безопасности требуются дополнительные исследования с большей численностью пациентов и плацебо-контролем. Будущие исследования будут направлены на определение действия этого лекарственного препарата на период изоляции вируса.

Перевод выполнен по материалам статьи: Popovych V., Koshel I., Hama Y. et al. A randomized, open-label, multicentre, comparative study of therapeutic efficacy, safety, and tolerability of BNO 1030 extract, containing marshmallow root, chamomile flowers, horsetail herb, walnut leaves, yarrow herb, oak bark, dandelion herb, in the treatment of mild forms of COVID-19. Clin Phytosci 7, 72 (2021). DOI: 10.1186/s40816-021-00308-x. URL: <https://clinphytoscience.springeropen.com/articles/10.1186/s40816-021-00308-x#citeas>.

Благодарность

Редакция благодарит компанию «Бионорика» за оказанную помощь в переводе оригинальной статьи.

Литература

1. WHO. Therapeutics and COVID-19: living guideline. (Electronic resource.) URL: <https://www.who.int/publications/i/item/therapeutics-and-covid-19-living-guideline>.
2. www.dec.gov.ua (Electronic resource.) URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2020/12/2020_722_standart_covid_19.pdf.
3. Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. BMJ. 2020;368:m1086. DOI: 10.1136/bmj.m1086.
4. Lund L.C., Kristensen K.B., Reilev M. et al. Adverse outcomes and mortality in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs who tested positive for SARS-CoV-2: A Danish nationwide cohort study. PLoS Med. 2020;17(9):e1003308. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003308.
5. Roshdy W.H., Rashed H.A., Kandeil A. et al. EGYVIR: An immunomodulatory herbal extract with potent antiviral activity against SARS-CoV-2. PLoS One. 2020;15(11):e0241739. DOI: 10.1371/journal.pone.0241739.
6. WHO Africa. Expert panel endorses protocol for COVID-19 herbal medicine clinical trials. (Electronic resource.) URL: <https://www.afro.who.int/news/expert-panel-endorses-protocol-covid-19-herbal-medicine-clinical-trials>.

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

Респираторные инфекции сочетанной этиологии — особенности клинической картины, подходы к терапии

К.м.н. С.В. Николаева¹, д.м.н. Е.В. Каннер¹, И.Д. Каннер², Н.М. Лапкин³,
член-корр. РАН А.В. Горелов^{1,4}

¹ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

²МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва

³ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль

⁴ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

В структуре инфекционной патологии острые респираторные инфекции (ОРИ) до настоящего времени являются значимой проблемой, занимая ведущее место в структуре инфекционных и паразитарных болезней. В Российской Федерации ОРИ входят в перечень заболеваний, имеющих наибольшую экономическую значимость. На современном этапе чрезвычайно актуальна проблема сочетанного инфицирования. В статье представлены гипотезы, объясняющие роль дисбиоза, сопровождающегося увеличением числа патобионтов, в развитии воспаления и снижении целостности эпителия, способствующего проникновению вирусов в слизистую верхних дыхательных путей. Описаны три сценария взаимодействия респираторных возбудителей между собой, реализующихся в виде синергизма, антагонизма или индифферентности, которые определяют доминирующие клинические проявления и течение болезни при сочетанной инфекции. Более подробно освещены некоторые клинические особенности течения гриппозной инфекции и SARS-CoV-2-инфекции, выделены симптомы, характерные для обоих заболеваний, и симптомы, позволяющие провести дифференциальную диагностику. Обозначены проблемы лечения вирусных инфекций респираторного тракта, связанные, в частности, с необоснованно частым применением системных антибиотиков, обуславливающим ухудшение прогноза заболевания, повышение риска побочных явлений и рост числа антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов. Обосновано назначение препаратов, стимулирующих выработку интерферонов — ключевого звена противовирусной защиты.

Ключевые слова: респираторные инфекции, сочетанные инфекции, патобионты, грипп, SARS-CoV-2, терапия.

Для цитирования: Николаева С.В., Каннер Е.В., Каннер И.Д. и др. Респираторные инфекции сочетанной этиологии — особенности клинической картины, подходы к терапии. РМЖ. 2021;10:21–26.

ABSTRACT

Respiratory co-infections: clinical presentations, treatment approaches

S.V. Nikolaeva¹, E.V. Kanner¹, I.D. Kanner², N.M. Lapkin³, A.V. Gorelov^{1,4}

¹Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow

²Lomonosov Moscow State University, Moscow

³Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

Acute respiratory infections (ARIs) are still an important issue. They rank fifth among infectious and parasitic diseases. In Russia, ARIs are included in diseases with the highest economic relevance. Currently, co-infection is of particular importance. This paper addresses hypotheses that explain the role of dysbiosis (associated with the increased count of pathobionts) in the development of inflammation and reduction in epithelial integrity favoring viral invasion into upper airway mucosa. Three scenarios of the interaction of respiratory pathogens between each other (i.e., synergy, antagonism, or indifference), which account for predominant clinical presentations and disease course in co-infection, are described. The paper also discusses some clinical features of flu and SARS-CoV-2-infection and highlights symptoms typical for both disorders, allowing for differential diagnosis. Challenges in treating viral infections of the respiratory tract are accounted for by unreasonably frequent use of systemic antibiotics that result in poor prognosis, increased risk of adverse reactions, and a growing number of antibiotic-resistant microbial strains. Finally, the use of medications stimulating the production of interferons, the critical element of antiviral defense, is substantiated.

Keywords: respiratory infections, co-infections, pathobionts, flu, SARS-CoV-2, therapy.

For citation: Nikolaeva S.V., Kanner E.V., Kanner I.D. et al. Respiratory co-infections: clinical presentations, treatment approaches. RMJ. 2021;10:21–26.

ВВЕДЕНИЕ

Эпидемиологическая ситуация и в мире, и в нашей стране по заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ) остается на стабильно напряжен-

ной. В периоды пика заболеваемости ОРИ диагностируют у 30% населения планеты, а частота респираторных вирусных инфекций в разы превосходит частоту остальных инфекционных заболеваний. В рейтинге экономической

значимости среди всех инфекционных болезней ОРИ занимают 1-е место, и эта ситуация сохраняется на протяжении последних 15 лет [1].

Этиологическая структура ОРИ в настоящее время характеризуется преобладанием вирусных агентов над бактериальными, при этом доминирующими возбудителями чаще всего являются риновирусная и гриппозная инфекции. Следует отметить, что в последние годы благодаря модернизации и широкому внедрению молекулярных методов верификации патогенов при ОРИ (таких как ПЦР) доля выявленных сочетанных инфекций возрастает. Накоплены фактические данные, подтверждающие, что инфицирование несколькими респираторными патогенами изменяет течение болезни, ее клинико-лабораторную картину, что затрудняет диагностический поиск и может приводить к развитию бактериальных осложнений и неблагоприятным исходам.

Способность респираторных вирусов вызывать последующие бактериальные коинфекции хорошо известна [2], однако современные данные свидетельствуют о том, что может происходить и обратное. Увеличение числа различных патобионтов в микробиоте верхних дыхательных путей (ВДП) может увеличить частоту и тяжесть вирусных инфекций ВДП [3, 4].

Роль патобионтов в развитии вирусных инфекций ВДП

Патобионты определяются как бактерии, которые обычно встречаются у здоровых людей, но при определенных условиях могут быть патогенными. *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* и *M. catarrhalis* были определены как бактерии-патобионты, и повышенное содержание одного или нескольких из этих микроорганизмов часто является признаком дисбиоза в ВДП [3]. Повышенная численность

патобионтов часто приводит к снижению разнообразия микробиоты, что, согласно гипотезе, способствует снижению чувствительности эпителиального барьера и развитию более выраженного воспаления в ответ на триггеры окружающей среды, включая респираторные вирусы [5].

Ассоциацию бактериального дисбиоза и вирусных инфекций можно объяснить несколькими механизмами. Патобионты ВДП выделяют вещества, которые нарушают цилиарную функцию, снижая мукоцилиарный клиренс [4, 6]. Секретируемые бактериальные продукты (например, эластаза) также могут непосредственно воздействовать на белки плотного соединения (tight junction, TJ), снижая барьерную функцию эпителия [7, 8]. Кроме того, распознавание патобионтов через TLRs также может снижать экспрессию белков TJ [4, 9]. Показано, что некоторые патобионты повышают экспрессию вирусных рецепторных белков в эпителиальных клетках [4]. Эти механизмы представляют собой вероятные способы, с помощью которых присутствие или повышенная численность патобионтов может способствовать развитию вирусных инфекций, помимо способности вируса преодолевать врожденную иммунную защиту хозяина. В здоровых ВДП, где присутствует разнообразная микробиота, большее количество комменсальных микроорганизмов, связанных с молекулярными паттернами (MAMPs), способно прикрепляться к рецепторам распознавания паттернов (PRRs) эпителиальных и дендритных клеток, что обеспечивает поддержание целостности эпителия и низкую восприимчивость к вирусной инфекции. Дисбиоз в ВДП, в свою очередь, сопровождается увеличением количества патобионтов, взаимодействующих посредством MAMPs с PRRs эпителиальных и дендритных клеток, результатом чего является развитие воспаления и снижение целостности эпителия, способствующих проникновению вирусов в слизистую ВДП (рис. 1) [4].

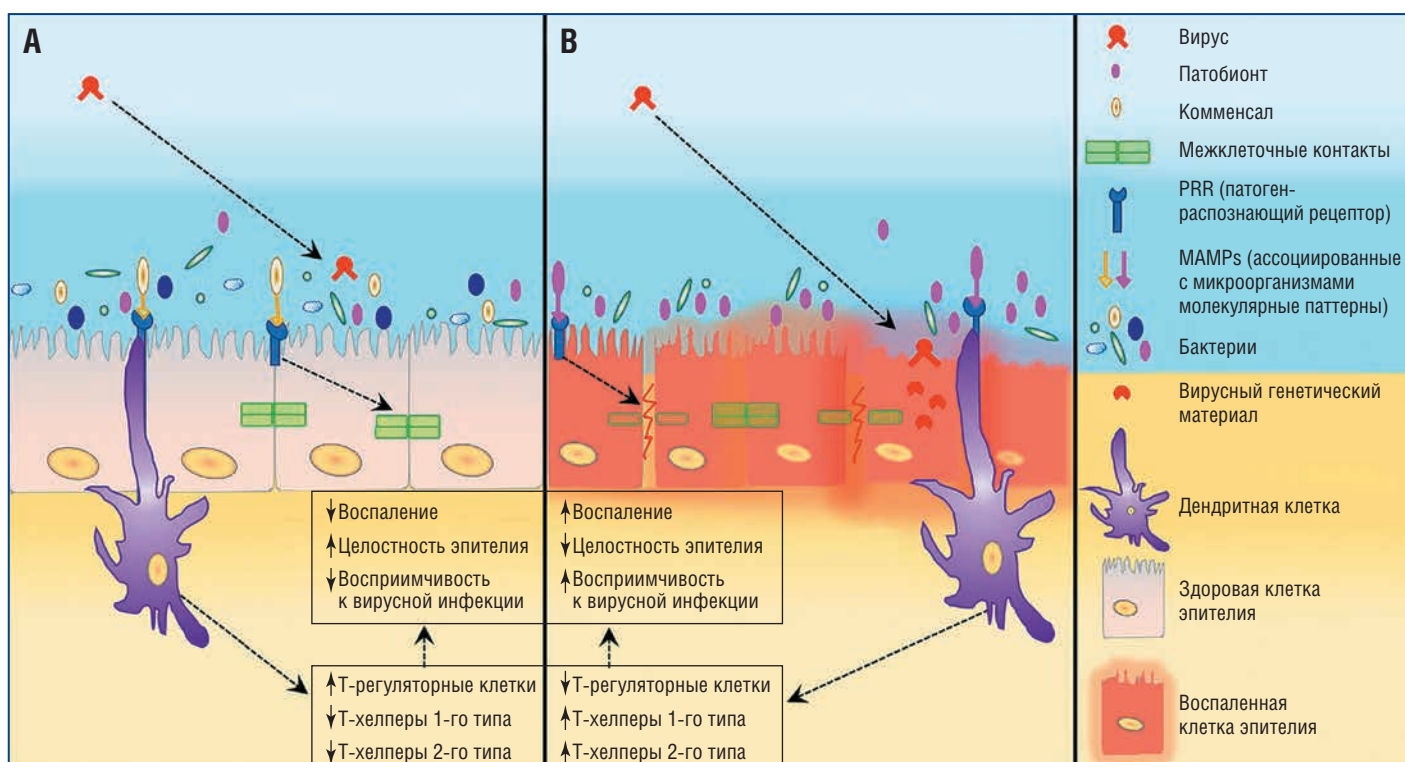


Рис. 1. Взаимодействие эпителия ВДП и вируса в норме (А) и при дисбиозе (В) [4]

ВАРИАНТЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ПРИ СОЧЕТАННЫХ ИНФЕКЦИЯХ

В последние годы большое внимание уделяется проблеме ОРИ сочетанной этиологии ввиду их широкой распространенности. Как правило, встречается комбинация двух инфекционных агентов (вирусно-вирусные, вирусно-бактериальные ассоциации), но также возможно развитие ОРИ, в которых возбудителями выступают 3 и даже 4 патогена. По данным литературы, частота сочетанных ОРИ может варьировать от 5% до 50%. Такой широкий диапазон выявления сочетанных инфекций зависит не только от сезона, региона, возраста заболевших, контингента обследованных лиц и пр. Клинические проявления ОРИ, независимо от этиологического агента, носят схожий характер — симптомы интоксикации, лихорадка, катаральные явления (заложенность носа, ринорея, боль/першение в горле), кашель. Это обусловлено близкими патогенетическими механизмами развития поражений респираторного тракта, что, согласно современной концепции патогенеза инфекционного заболевания, определяется входными воротами инфекции (путем заражения), тропными органами, реакцией макроорганизма, а также изменчивостью возбудителей при совместном воздействии на организм и при взаимодействии между собой [10, 11]. В связи с этим взаимодействие нескольких респираторных возбудителей не может быть выражено простым суммированием признаков, характерных для каждой из входящих в сочетанную форму ОРИ моноинфекций. В организме человека респираторные возбудители формируют симбиоз, который может «запустить» инфекционный процесс по одному из следующих сценариев:

- 1) активизация инфекционного процесса, вызванного всеми возбудителями; как правило, приводит к утяжелению клинического течения болезни, его затяжному течению, ухудшению прогноза болезни (синергизм);
- 2) преимущественная активизация одного из инфекционных процессов — может происходить под влиянием стимулирующего воздействия одного из возбудителей на другой или, напротив, в результате антагонизма, когда один из микроорганизмов оказывает угнетающее влияние;
- 3) активизации инфекционного процесса не происходит — из-за возникающего антагонизма между возбудителями сочетанных инфекций и угнетения их репродукции (например, одновременное заражение гриппом и парагриппом, гриппом и аденовирусной инфекцией приводит к развитию легких форм болезни);
- 4) каждая из сочетанных инфекций при своем развитии не оказывает друг на друга влияния и при оценке воздействия на организм их определяют как сумму моноинфекций — индифферентность (например, сочетание респираторно-синцитиального вируса и метапневмовируса не оказывает существенного влияния на течение болезни в сравнении с моноинфекциями) [12, 13].

С учетом вышеизложенного клиническая картина ОРИ сочетанной этиологии может иметь существенные отличия от проявлений каждой инфекции в отдельности: более тяжелое по сравнению с моноинфекциями течение болезни за счет синергизма взаимодействия инфекционных агентов, что приводит к увеличению частоты госпитализаций,

в том числе в отделения интенсивной терапии, увеличению продолжительности госпитализации и длительности использования искусственной вентиляции легких [14–16]; отсутствие изменения клинической картины в сторону утяжеления (или, возможно, более легкое течение) — за счет антагонизма возбудителей [17, 18]; отсутствие взаимосвязи двух инфекционных патогенов (индифферентность), в результате болезнь течет как две отдельные инфекции [12]. Кроме того, клиническая картина одной инфекции, накладываясь на другую, может искажать клинические проявления болезни, так как возникают новые симптомы, не свойственные классическому течению каждой из инфекций в отдельности.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОРИ, ВЫЗВАННЫХ ВИРУСОМ ГРИППА И SARS-CoV-2

За последнее время из нескольких стран поступили сообщения о совместном заражении SARS-CoV-2 и вирусом гриппа, что позволяет предположить, что COVID-19 может быть связан с другими инфекционными заболеваниями, включая грипп, и затруднять диагностику и лечение этого заболевания [19]. Учитывая важность данной проблемы и приближающегося сезона гриппа, представляется важным оценить сходства и различия между симптомами, иммунопатогенезом и лечением SARS-CoV-2-инфекции и гриппа.

У пациентов с гриппом симптомы, как правило, появляются внезапно, в течение 2–5 дней после инфицирования, и это может быть признаком, позволяющим отличить грипп от других вирусных инфекций респираторного тракта [20]. Наиболее важным симптомом у этих пациентов является лихорадка, которая наблюдается более чем у 90% из них, наряду с другими симптомами, такими как озноб, ломота в теле, боль в горле, заложенность носа, усталость, рвота, боль в животе и диарея [21, 22]. Исследования также показали, что у таких пациентов в ряде случаев могут возникать бактериальная пневмония, энцефалит, гемофагоцитарный синдром и миокардит. Симптомы заболевания обычно проходят в течение 5–8 дней, в то время как у маленьких детей, пожилых людей (в возрасте ≥ 65 лет) и пациентов с ослабленным иммунитетом течение заболевания может осложниться отеком легких, острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) или закончиться летальным исходом.

Инкубационный период при SARS-CoV-2-инфекции составляет 1–14 дней после заражения; однако у большинства инфицированных этот период составляет 3–7 дней [23, 24]. Течение COVID-19 может быть легким, средней тяжести, тяжелым или фульминантным. По данным ВОЗ и Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC), симптомы COVID-19 варьируются в зависимости от тяжести инфекции, в основном это лихорадка или озноб, сухой кашель, утомляемость и миалгия. Однако температура тела некоторых пациентов с COVID-19, по сообщениям, составляет 37,3 °C [25–27]. Менее частыми симптомами у этих пациентов были: боль в горле, головная боль, проявления со стороны ЖКТ (диарея, тошнота), потеря обоняния или вкуса, конъюнктивит, ринорея, кожная сыпь, изменение цвета пальцев рук или ног, а также венозная тромбоэмболия. Симптомами, указывающими на неблагоприятный сценарий развития заболевания, являются одышка, давление и боль в груди, потеря речи или движения, а также отказ органов [28, 29]. Одним из значимых нарушений

при гриппе и COVID-19 является ОРДС, который при инфицировании SARS-CoV-2 в основном возникает у пожилых людей (в возрасте ≥ 60 лет), пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом. Последние исследования показали, что обычно ОРДС возникает через 8 дней после появления симптомов и почти сразу после появления одышки [19].

Таким образом, к симптомам, характерным и для гриппа, и для COVID-19 можно отнести [19]:

- ♦ повышенную температуру или ощущение лихорадки/озноба;
- ♦ кашель;
- ♦ одышку или затрудненное дыхание;
- ♦ утомляемость (усталость);
- ♦ боль в горле;
- ♦ насморк или заложенность носа;
- ♦ боль в мышцах или боли в теле;
- ♦ головную боль;
- ♦ рвоту и диарею.

Симптомами, характерными для SARS-CoV-2-инфекции, являются:

- ♦ непродуктивный сухой кашель;

- ♦ изменение или потеря вкуса или запаха;
- ♦ кожная сыпь или изменение цвета кожи пальцев рук.

Многочисленные исследования позволили установить иммунопатологические механизмы, реализующиеся при гриппе. Однако возможные механизмы при COVID-19 пока не вполне ясны. Результатом взаимодействия обоих вирусов с макроорганизмом являются такие патологические процессы, как лихорадка, воспаление, лимфопения, гиперкоагуляция, желудочно-кишечные расстройства, а наиболее тяжелыми последствиями — ОРДС, полиорганная недостаточность и смерть. Однако тяжесть этих симптомов может варьироваться при этих инфекционных заболеваниях (рис. 2).

Таким образом, в настоящее время известно, что механизмы, запускаемые разными вирусами, способны усиливать (что наблюдается чаще всего) или подавлять действие друг друга, при этом с более тяжелыми исходами может быть связано инфицирование определенными сочетаниями респираторных патогенов. Однако на практике зачастую сложно предсказать, по какому именно сценарию пойдет инфекционный процесс, так как это зависит не только от возбудителей и их сочетаний, но и от реак-

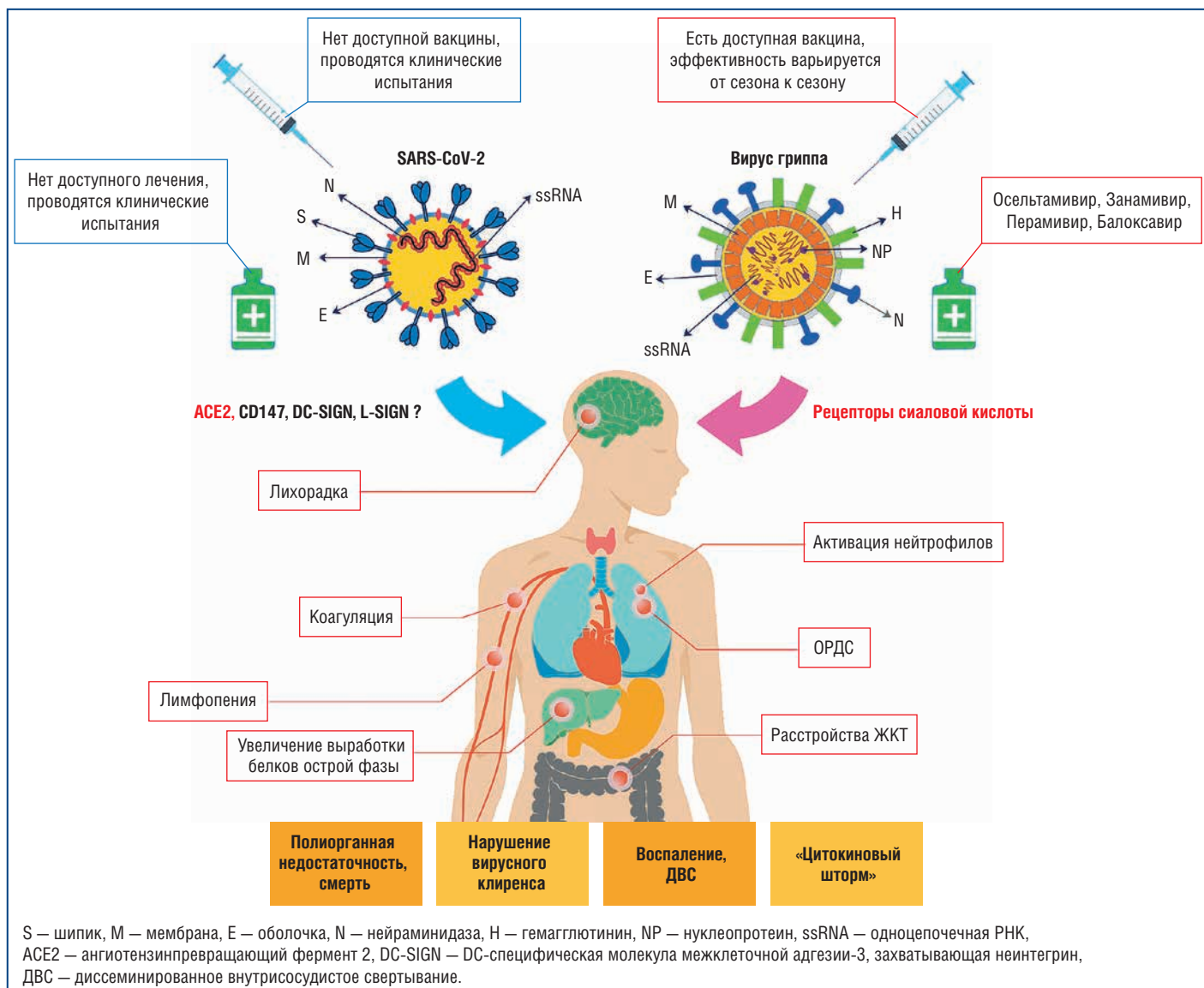


Рис. 2. Иммунопатологическое сходство вируса гриппа и SARS-CoV-2 [19]

ции макроорганизма на болезнь. В связи с этим основными задачами для практикующих врачей являются этиологическая диагностика респираторной инфекции и установление основного и сопутствующего диагноза — для определения тактики лечения при выявлении сочетанных форм инфекции.

Подходы к лечению вирусных инфекций ВДП

Глобальной проблемой последних лет является необоснованно частое применение системных антибиотиков (АБ) при вирусных инфекциях респираторного тракта. Так, в Австралии системные АБ назначаются в 4–9 раз чаще, чем это предписывают терапевтические рекомендации: в 11% случаев гриппа, в 85% случаев острого бронхита/бронхиолита, в 94% случаев острого фарингита или тонзиллита, в 89% случаев острого отита [30]. А частота назначения АБ в Сербии достигала 87–96% при ОРВИ, остром отите и остром тонзиллите [31]. В Греции за год хотя бы один курс системных АБ получили 45% детей, обратившихся за медицинской помощью по поводу острого среднего отита (27,3%), тонзиллофарингита (25,4%) и бронхита (17,8%). При фаринготонзиллитах, инфекциях мочевыводящих путей и кожи чаще всего назначали амоксициллин/клавуланат (30,5, 35,7 и 36,4% случаев соответственно), при остром среднем отите и пневмонии — амоксициллин (32,3% и 36,4% случаев соответственно), при бронхите — кларитромицин (27,7%) [32]. В России врачи назначали системные АБ при неосложненной ОРВИ в среднем в 59,6% случаев (в 8 из 18 городов, в которых проходило исследование, АБ назначали вообще в 100% случаев). Чаще всего назначали амоксициллин, амоксициллин/клавуланат и азитромицин (32,6, 26,7 и 18,6% назначений соответственно). Частота антибактериальной терапии при остром среднем отите, остром тонзиллофарингите, остром риносинусите и остром бронхите составила 81,9, 94,5, 95,5 и 96,0% соответственно [33]. Неадекватное назначение системных АБ (в том числе при ОРВИ) имеет негативные последствия в виде увеличения длительности терапии и ухудшения прогноза заболевания, повышения риска побочных явлений, а также появления антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, что становится глобальной угрозой здоровью человека [34].

Известно, что ключевое звено противовирусной защиты респираторного тракта — интерфероны (ИФН), которые определяют адекватный уровень иммунного ответа. Известно 3 типа ИФН (I, II и III), различающихся по биологическим свойствам и преобладающему механизму действия. ИФН I типа (ИФН- α и ИФН- β) продуцируются преимущественно лейкоцитами и фибробластами, обладают выраженным противовирусным эффектом в отношении большинства ДНК/РНК-содержащих вирусов, обеспечивают защиту на ранних сроках болезни при первичном контакте с возбудителем; также способны оказывать антипролиферативное и протективное действие, влияя на продукцию антител, клеточную цитотоксичность Т-лимфоцитов и естественных киллеров, дифференцировку Т-хелперов [35–37]. ИФН II типа (ИФН- γ) является сильным медиатором иммунного ответа, обладает противовирусной активностью, подавляет пролиферацию клеток и рост опухолей, стимулирует функцию макрофагов, натуральных киллеров, влияющих на антителообразова-

АнвиМакс®

**ОТ ГРИППА
И ПРОСТУДЫ**

➔ **борется
с вирусом****

➔ **помогает снимать
симптомы**

➔ **активирует
иммунитет*****



* Бренд «АнвиМакс» (ЗАО «ФармФирма «Сотекс») по итогам 2021 года является победителем IV ежегодной фармацевтической премии «Smartpharma® Awards 2021» в номинации «Выбор фармацевта: Комплексное лечение гриппа и ОРВИ с широким спектром терапевтических эффектов». ** Гриппа типа А. ***Способствует индукции выработки интерферонов альфа и гамма за счет входящего в состав римантадина.

РЕКЛАМА, РУ № ЛП-001747

**ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ**

ние и клеточный иммунный ответ. За выработку ИФН- γ отвечают естественные киллеры (НК-клетки), дендритные клетки, CD4⁺ Т-лимфоциты, цитостатические CD8⁺ Т-клетки, клетки памяти, макрофаги и В-клетки [38]. Результатом активации является формирование клеточной защиты, например от вирусной инфекции, включая синтез интерлейкинов (ИЛ), в частности ИЛ-12 как важного «компаньона» ИФН- γ в противостоянии бактериальным и вирусным инфекциям. ИФН продуцируются в организме постоянно, но в небольших количествах (<4 МЕ/мл), однако этой концентрации достаточно для проявления биологического эффекта [39, 40]. В то же время некоторые респираторные вирусы могут подавлять выработку ИФН.

В связи с этим одним из важных вопросов, относящихся к терапии респираторных инфекций, является назначение иммуотропных препаратов, обладающих интерферонотропным действием, применение которых обосновано развитием транзиторного иммунодефицита. Симптоматическое лечение также является важным направлением терапии больных с ОРВИ и гриппом. С этой целью активно используются комбинированные лекарственные препараты, которые в большинстве своем обладают жаропонижающим, обезболивающим и антигистаминным действием, а также являются дополнительным источником витамина С. Среди подобных препаратов отдельное место занимает комбинированный препарат АнвиМакс®. Помимо перечисленных свойств данный препарат обладает противовирусным, а также интерферонотропным действием, важность которого при лечении ОРВИ обсуждалась нами выше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выявленные особенности взаимодействия возбудителей респираторных инфекций сочетанной этиологии необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики на этапе постановки диагноза и не исключать возможности наличия у пациента нескольких респираторных патогенов, что необходимо иметь в виду при последующем определении тактики его лечения. Несмотря на то, что в настоящее время в арсенале врачей имеется большое количество высокоэффективных средств, реально снизить заболеваемость ОРИ пока не удастся.

Благодарность

Авторы и редакция благодарят компанию «Сотекс» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки данной публикации.

Литература

- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2021 (in Russ.).]
- Bakaletz L.O. Viral-bacterial co-infections in the respiratory tract. *Curr Opin Microbiol.* 2017;35:30–35. DOI: 10.1016/j.mib.2016.11.003.
- Bosch A.A., Biesbroek G., Trzcinski K. et al. Viral and bacterial interactions in the upper respiratory tract. *PLoS Pathog.* 2013;9:e1003057. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003057.
- Nesbitt H., Burke C., Hagh M. Manipulation of the Upper Respiratory Microbiota to Reduce Incidence and Severity of Upper Respiratory Viral Infections: A Literature Review. *Front Microbiol.* 2021;12:713703. DOI: 10.3389/fmicb.2021.713703.
- Esposito S., Principi N. Impact of nasopharyngeal microbiota on the development of respiratory tract diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37:1–7. DOI: 10.1007/s10096-017-3076-7.

- Shen J.C., Cope E., Chen B. et al. Regulation of murine sinonasal cilia function by microbial secreted factors. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2012;2:104–110. DOI: 10.1002/alr.21002.
- Malik Z., Roscioli E., Murphy J. et al. Staphylococcus aureus impairs the airway epithelial barrier in vitro. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5:551–556. DOI: 10.1002/alr.21517.
- Li J., Ramezanzpour M., Fong S.A. et al. Pseudomonas aeruginosa exoprotein-induced barrier disruption correlates with elastase activity and marks chronic rhinosinusitis severity. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:38. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00038.
- Clarke T.B., Francella N., Huegel A., Weiser J.N. Invasive bacterial pathogens exploit TLR-mediated downregulation of tight junction components to facilitate translocation across the epithelium. *Cell Host Microbe.* 2011;9:404–414. DOI: 10.1016/j.chom.2011.04.012.
- Селькова Е.П., Калужин О.В. ОРВИ и грипп: В помощь практикующему врачу М.: Медицинское информационное агентство; 2015. [Selkova E.P., Kalyuzhin O.V. SARS and influenza: To help a practicing doctor M.: Medical Information Agency; 2015 (in Russ.).]
- Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. Три источника и три составные части концепции патогенеза инфекционного заболевания. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2013;5:10–14. [Uchaikin V.F., Shamsheva O.V. Three sources and three components of the concept of the pathogenesis of an infectious disease. *Epidemiology and infectious diseases.* 2013;5:10–14 (in Russ.).]
- Шкарин В.В., Благодарова А.С. Эпидемиологические особенности сочетанных инфекций. Нижний Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии; 2017. [Shkarin V.V., Blagodarova A.S. Epidemiological features of co-infections. Nizhny Novgorod: Publishing house of the Nizhny Novgorod State Medical Academy; 2017 (in Russ.).]
- Lim F.J., De Rlerk N., Blyth C.C. et al. Systematic review and meta-analysis of respiratory viral coinfections in children. *Respirology.* 2016;21(4):648–655. DOI: 10.1111/resp.12741.
- Seemple M.G., Cowell A., Dove W. et al. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. *J Infect Dis.* 2005;191:382–386. DOI: 10.1086/426457.
- Chauhan J.C., Slamon N.B. The impact of multiple viral respiratory infections on outcomes for critically ill children. *Pediatr Crit Care Med.* 2017;18(8):e333–e338. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001232.
- Cilla G., Onate E., Perez-Yarza E.G. et al. Viruses in community-acquired pneumonia in children aged less than 3 years old: high rate of viral coinfection. *J Med Virol.* 2008;80(10):1843–1849. DOI: 10.1002/jmv.21271.
- Martin E.T., Kuypers J., Wald A., Englund J.A. Multiple versus single virus respiratory infections: viral load and clinical disease severity in hospitalized children. *Influenza Other Respir Viruses.* 2012;6(1):71–77. DOI: 10.1111/j.1750-2659.2011.00265.x.
- Yen C.Y., Wu W.T., Chang C.Y. et al. Viral etiologies of acute respiratory tract infections among hospitalized children — A comparison between single and multiple viral infections. *J Microbiol Immunol Infect.* 2019;52(6):902–910. DOI: 10.1016/j.jmii.2019.08.013.
- Khorramdelazad H., Kazemi M.H., Najafi A. et al. Immunopathological similarities between COVID-19 and influenza: Investigating the consequences of Co-infection. *Microb Pathog.* 2021;152:104554. DOI: 10.1016/j.micpath.2020.104554.
- Treanor J.J., Churchill Livingstone; Influenza Viruses, Including Avian Influenza and Swine Influenza. Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia, 2010:2265–2288.
- Clark N.M., Lynch J.P. Influenza: epidemiology, clinical features, therapy, and prevention. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2011;32:373–392. DOI: 10.1055/s-0031-1283278.
- Collins J.P. Clinical features and outcomes of immunocompromised children hospitalized with laboratory-confirmed influenza in the United States, 2011–2015. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2019;8(6):539–549. DOI: 10.1093/jpids/piy101.
- Li Q. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199–1207. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316.
- Guan W.-J. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Symptoms of Coronavirus. 9.19.2020. (Electronic resource.) URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>. (access date: 09.15.2021).
- COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Natl. Inst. Health. (Electronic resource.) URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>. (access date: 09.15.2021).
- Bertoletti L. Venous thromboembolism and COVID-19. *Respir Med Res.* 2020;78:100759.
- Coronavirus (COVID-19) SYMPTOMS and TESTING. 9.19.2020. (Electronic resource.) URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. (access date: 09.15.2021).
- Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic. 9.19.2020. (Electronic resource.) URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (access date: 09.15.2021).
- McCullough A.R., Pollack A.J., Plejdrup Hansen M. et al. Antibiotics for acute respiratory infections in general practice: comparison of prescribing rates with guideline recommendations. *Med J Aust.* 2017;207(2):65–69. DOI: 10.5694/mja16.01042.
- Bozic B., Bajcetic M. Use of antibiotics in paediatric primary care settings in Serbia. *Arch Dis Child.* 2015;100:966–969. DOI: 10.1136/archdischild-2015-308274.

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

Ингибиторы протонной помпы — в фокусе полиморбидный пациент

Д.м.н. А.Н. Казюлин¹, к.м.н. Т.С. Шиндина², к.м.н. И.М. Щербенков³, к.м.н. С.С. Архипова⁴

¹ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

²ФГБУ «Поликлиника № 5», Москва

³Многопрофильная клиника «Центр эндоскопии и литотрипсии», Москва

⁴ООО «ЮНИВЕРСАЛ», Москва

РЕЗЮМЕ

В статье рассмотрена проблема выбора ингибитора протонной помпы (ИПП) у полиморбидных пациентов. На передний план в лечении таких пациентов выходит проблема полипрагмазии с высокой вероятностью развития кумулирующих побочных эффектов лекарственного взаимодействия. Представлен разбор клинического наблюдения пациента с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, метаболическим синдромом и сахарным диабетом. Разобран алгоритм обследования пациента при отсутствии лечебного эффекта на фоне приема ИПП. В качестве причины рефрактерного течения ГЭРБ рассмотрена вероятность наличия у пациентки генетически детерминированного полиморфизма изоферментов CYP2C19 и CYP3A4 в системе цитохрома P450. Вероятнее всего, пациентка относится к так называемым быстрым метаболитам, и низкая эффективность терапии у нее была обусловлена тем, что метаболиты ранее назначенного ИПП не проявляли фармакологической активности. Описан механизм действия рабепразола с учетом наличия полиморфизмов гена цитохрома P450, что позволяет надежно подавлять секрецию соляной кислоты и делает его эффекты предсказуемыми. Представлены данные различных клинических исследований по межлекарственному взаимодействию при приеме рабепразола у полиморбидных пациентов. Сделаны выводы о безопасности и эффективности терапии ГЭРБ рабепразолом у пациентов с сопутствующей патологией.

Ключевые слова: межлекарственное взаимодействие, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, полипрагмазия, полиморбидный пациент, ингибиторы протонной помпы, рабепразол.

Для цитирования: Казюлин А.Н., Шиндина Т.С., Щербенков И.М., Архипова С.С. Ингибиторы протонной помпы — в фокусе полиморбидный пациент. РМЖ. 2021;10:27–30.

ABSTRACT

Proton pump inhibitors: focus on a multimorbid patient

A.N. Kazyulin¹, T.S. Shindina², I.M. Shcherbenkov³, S.C. Arkhipova⁴

¹A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow

²Polyclinics No. 5, Moscow

³Multidisciplinary Clinics "Center of Endosurgery and Lithotripsy", Moscow

⁴LLC "Universal", Moscow

This paper discusses the selection of a proton pump inhibitor (PPI) in multimorbid patients. In these patients, polypharmacy associated with high risks of cumulative adverse effects of drug interactions comes to the fore. The authors describe a woman with gastroesophageal reflux disease (GERD) and comorbid cardiovascular disease, metabolic syndrome, and diabetes. The diagnostic algorithm in the lack of therapeutic effect of PPIs is addressed. Polymorphism of genes encoding CYP2C19 and CYP3A4 isoenzymes is considered the cause of refractory GERD. Most likely, this woman belongs to so-called rapid metabolizers. Ineffective treatment is accounted for because metabolites of a prescribed PPI have shown no pharmacological activity. The authors uncover the mechanism of action of rabeprazole given cytochrome P450 gene polymorphisms, thereby preventing hydrochloric acid secretion effectively and making drug effects predictable. Clinical studies on drug interactions in multimorbid patients receiving rabeprazole are addressed. Rabeprazole is an effective and safe treatment modality in patients with GERD and comorbidities.

Keywords: rabeprazole, drug interactions, gastroesophageal reflux disease, polypharmacy, multimorbid patient, proton pump inhibitors.

For citation: Kazyulin A.N., Shindina T.S., Shcherbenkov I.M., Arkhipova S.C. Proton pump inhibitors: focus on a multimorbid patient. RMJ. 2021;10:27–30.

ВВЕДЕНИЕ

Последние десятилетия развития медицины ознаменованы сменой научной парадигмы и началом перехода к эпохе «полиморбидной» медицины. Согласно [1] распространенность полиморбидности варьировала от 13% до 95% в зависимости от изученной популяции, способа сбора и регистрации данных о заболеваемости. Даже у пациентов 18 лет

и старше распространенность полиморбидности составила 12,9%, а у пациентов старше 65 лет доходила до 95,1% [1].

В настоящее время определение полиморбидности подразумевает наличие по меньшей мере двух хронических заболеваний у одного пациента одновременно, при этом одно заболевание не обязательно более значимое, чем другие [2].

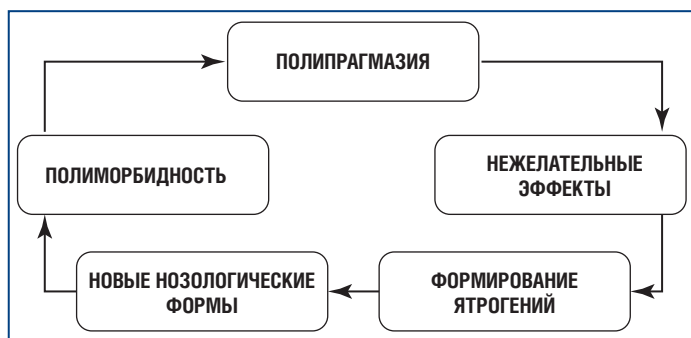


Рис. 1. Полиморбидность и полипрагмазия: причинно-следственные связи

Значимой проблемой для всех практикующих врачей является необходимость проведения полиморбидным пациентам многокомпонентной терапии. Лечение полиморбидных расстройств требует от клинициста высокого уровня профессионализма и широкого круга знаний в области смежных специальностей.

На передний план выходит проблема полипрагмазии с высокой вероятностью развития кумулирующих побочных эффектов лекарственного взаимодействия у пациента и формирования новых нозологических форм, утяжеляющих течение базовых заболеваний (рис. 1) [3, 4].

Еще в 2005 г. в ряде исследований было показано, что среднее количество препаратов, принимаемых коморбидными пациентами, составляет 10,5. При этом в 96% случаев лечащий врач не имел представления о реальном количестве препаратов, назначенных смежными специалистами [5, 6].

Согласно статистическим данным широкий диапазон сочетанной патологии у пациентов с заболеваниями ЖКТ в первую очередь включает в себя ишемическую болезнь сердца (ИБС), артериальную гипертензию (АГ), ожирение, заболевания опорно-двигательного аппарата (остеоартрит и др.) и сахарный диабет (СД) [7–9].

Среди заболеваний органов ЖКТ наибольшую распространенность имеет гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). По данным многоцентрового исследования, треть пациентов, обращающихся амбулаторно к врачу с разными заболеваниями, имеют признаки ГЭРБ [10].

Также к увеличению числа воспалительных заболеваний пищевода у пациентов с ИБС, АГ, заболеваниями опорно-двигательного аппарата приводит прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), анальгетиков, антиагрегантов и антикоагулянтов. Это требует проведения длительной сопутствующей терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) для профилактики эрозивно-язвенного поражения пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки.

Все вышесказанное определяет актуальность своевременной диагностики и терапии ГЭРБ у пациентов с сопутствующими заболеваниями [10–12].

Выбор ИПП у полиморбидных пациентов при ГЭРБ

Приоритетным направлением фармакотерапии ГЭРБ, согласно многочисленным национальным рекомендациям и обзорам, на современном этапе остается кислотосупрессия с назначением ИПП в адекватной дозировке и длительностью их применения в зависимости от формы рефлюксной болезни [13].

Ингибитор протонной помпы впервые был синтезирован в 1979 г. Данная группа препаратов хорошо переносится, и частота наступления неблагоприятных событий сопоставима с частотой при приеме плацебо в рандомизированных исследованиях [14].

В Российской Федерации зарегистрировано 6 групп ИПП: омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол и декслансопразол.

Ингибиторы протонной помпы снижают базальную и стимулированную желудочную секрецию независимо от природы раздражителя. Биотрансформация ИПП в различной степени происходит в печени. Окислительный метаболизм проходит с участием субстратспецифичных изоферментов 2 и 3 семейства цитохрома P450 (CYP450), а также изоформы CYP2C19. Потенциал межлекарственного взаимодействия выше у тех лекарственных препаратов, в метаболизме которых участвует изофермент CYP2C19 (например, диазепам, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, фенитоин). Одновременный прием ИПП с этими препаратами может увеличивать их концентрацию в плазме крови, что требует корректировки дозы [15].

Такие ИПП, как пантопразол и рабепразол, имеют особенности метаболизма, в связи с чем риск взаимодействия с другими ксенобиотиками на уровне системы CYP450 у них минимальный (табл. 1) [17–19].

Рабепразол имеет преимущественно неэнзиматический нецитохромовый метаболизм. Основным метаболитом рабепразола является тиозфир. Около 90% рабепразола выводится с мочой, главным образом в виде двух метаболитов: конъюгата меркаптуровой кислоты и карбоновой кислоты. Оставшаяся часть принятого рабепразола натрия выводится с калом. Суммарное выведение составляет 99,8% [14–16]. Данные свойства рабепразола дают возможность использования его у полиморбидных пациентов с минимальным риском полипрагмазии.

Например, S. Irani et al. [20] показали, что при одновременном приеме рабепразола и ацетилсалициловой кислоты (АСК) значительно снижается количество антральных эрозий. Эти результаты свидетельствуют о том, что профилактика рабепразолом может начинаться одновременно с приемом АСК.

Таблица 1. Показатели фармакокинетики ИПП при разных типах CYP2C19 [16]

Препарат	Показатель	Экстенсивные метаболиты	Промежуточные метаболиты	Медленные метаболиты
Рабепразол	C _{max} , мг/л	449,0	492,6	388,0
	T _{1/2} , ч	1,13	1,39	1,54
	AUC, мг/л*ч	1048	1114	1240
Омепразол	C _{max} , мг/л	251,1	623,1	1070,2
	T _{1/2} , ч	1,09	1,18*	2,41*
	AUC, мг/л*ч	618,3	1061,8*	4587,1*
Лансопразол	C _{max} , мг/л	849,3	955,4	1550,1
	T _{1/2} , ч	2,01	2,47	3,77*
	AUC, мг/л*ч	2549,3	3484,2*	9379,7*

Примечание. *p<0,05 в сравнении с экстенсивными метаболиторами.

Особенности метаболизма рабепразола также позволяют говорить о стимуляции защитных факторов пищевода. J. Sarosiek et al. [21] показали, что у пациентов с ГЭРБ наблюдалось значительное снижение секреции муцина пищевода, а после лечения рабепразолом этот показатель значительно возрос.

Проводился анализ риска тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений при комбинированной терапии рабепразолом и клопидогрелом. Было показано, что рабепразол можно считать препаратом выбора из группы ИПП при комбинированной терапии с клопидогрелом [17, 18].

Следует помнить, что в основном прием ИПП у полиморбидных пациентов на фоне сопутствующей терапии проводится длительное время. В связи с этим интересные данные получены в исследовании G. Rindi et al. [22]. В течение 5 лет они наблюдали за пациентами с ГЭРБ, которые принимали омепразол и рабепразол на протяжении указанного периода, и проводили оценку влияния данных ИПП на слизистую оболочку желудка, *Helicobacter pylori* (НР) и состояния клеток ECL. Это исследование подтвердило связь между гиперплазией клеток ECL и повышенными концентрациями гастрин в сыворотке крови, но не выявило доказательств того, что это прогрессирует до высоких степеней гиперплазии в течение 5 лет лечения рабепразолом или омепразолом.

Анализируя данные литературы, можно суммировать наиболее значимые положительные эффекты рабепразола:

- ♦ эффект рабепразола максимален уже после первого приема (препарат активируется в широком диапазоне pH 0,8–4,9);
- ♦ доза рабепразола ниже по сравнению с дозами других ИПП (наивысшая фармакологическая активность);
- ♦ рабепразол надежно подавляет секрецию соляной кислоты, эффекты препарата предсказуемы; у рабепразола минимальный риск межлекарственных взаимодействий;
- ♦ препарат обладает рядом плейотропных эффектов.

С учетом всего вышеизложенного рабепразол может быть препаратом выбора у полиморбидных пациентов с ГЭРБ.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Р., 51 год, обратилась с жалобами на стойкую, практически ежедневную изжогу, усиливающуюся после приема острой или жирной пищи, кофе и в ночные часы, сопровождающуюся дискомфортом в области солнечного сплетения и приводящую к пробуждению ночью и ухудшению качества сна, першению в горле в утренние часы; на ноющие боли в эпигастрии натощак и при длительных перерывах в приеме пищи.

Анамнез заболевания: изжога беспокоит длительное время, носит периодический характер. В 2016 г. в связи с жалобами на изжогу проводилось обследование, при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) были выявлены: недостаточность кардиального жома, катаральный рефлюкс-эзофагит, дуоденогастральный рефлюкс. В связи с изжогой эпизодически принимала бикарбонат натрия, неэффективно. Прием антацидов, короткими 2–3-дневными курсами ИПП (омепразол) с положительным эффектом. В течение последних 5–6 мес., на фоне прибавки массы тела на 10 кг, частота и интенсивность изжоги выросли, появились дискомфорт и боли в эпигастриальной области после длитель-

ных интервалов между приемами пищи и проходили вскоре после еды, появилось першение в горле по утрам. Прием антацидных препаратов не сопровождался видимым эффектом. Обратилась к терапевту, рекомендован прием пантопразола 20 мг по 1 таблетке 2 р/сут. На фоне терапии интенсивность изжоги и болей уменьшилась.

Из анамнеза жизни: вредные привычки — курение с 20 лет по 5–7 сигарет в сутки, нерегулярное питание, иногда с большими интервалами между приемами пищи (до 5–6 ч), с преобладанием позднего (в 21:00) ужина.

Перенесенные заболевания: ОРВИ, детские инфекции.

Оперативные вмешательства: кесарево сечение в 1992 г., аппендэктомия в 1985 г. Наследственность по органам ЖКТ неотягощена.

Аллергологический анамнез не отягощен.

Рост — 170 см, масса тела — 89 кг (индекс массы тела — 32,4 кг/м²).

Сопутствующие заболевания: СД 2 типа, ожирение 1-й степени, гипертоническая болезнь 2-й степени, риск 2.

Пациентка постоянно принимает АСК 75 мг после ужина, метформин 1000 мг 2 р/сут, розувастатин 10 мг вечером после еды, пантопразол 40 мг 1 р/сут, эналаприл 5 мг в день.

Объективный статус: состояние удовлетворительное, нормостенического телосложения, повышенного питания. Кожа и видимые слизистые физиологической окраски, тургор сохранен. Язык обложен желтоватым белым налетом у корня. Живот округлой формы, обе его половины участвуют в акте дыхания, увеличен в размерах за счет подкожно-жировой клетчатки, умеренно вздут, при пальпации мягкий, болезненный в эпигастрии. Перитонеальные симптомы отрицательные. Печень у края реберной дуги, край печени ровный, безболезненный. Размеры по Курлову 13×12×10 см. Симптомы Мерфи, Ортнера, Керра отрицательные. Селезенка не увеличена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочевыделение свободное. Стул регулярный, полуоформленный (тип 5 по Бристольской шкале), без патологических примесей.

Проведено обследование: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением печеночного и липидного профиля, ЭКГ, ЭГДС, УЗИ органов брюшной полости, 24-часовая pH-метрия пищевода и желудка, диагностика инфекции НР 2 методами.

Результаты исследований. Клинический анализ крови — основные показатели в пределах нормы. В биохимическом анализе крови — незначительное повышение активности трансаминаз: АлАТ — 87 Ед/л, АсАТ — 57 Ед/л, γ -глутамилтранспептидаза — 84 Ед/л, дислипидемия.

ЭКГ: ЧСС 65, ритм синусовый. Горизонтальное положение ЭОС.

Эзофагогастродуоденоскопия: выявлены единичные изолированные линейные эрозии длиной до 0,5 см на одной продольной складке слизистой оболочки пищевода. Кардия смыкается не полностью. Эритематозная гастропатия слабой степени. Дуоденогастральный рефлюкс. Экспресс-тест на наличие НР-инфекции — отрицательный. Исследование крови методом ИФА в отношении НР также дало отрицательный результат.

При УЗИ органов брюшной полости: ультразвуковые признаки диффузных изменений печени и поджелудочной железы по типу жировой инфильтрации. Деформация и полип желчного пузыря. Признаки дисхолии. Добавочная доля селезенки.

Потребность в суточной рН-метрии пищевода была обусловлена сохранением симптоматики на фоне применения пантопразола в дозировке 40 мг/сут. Исследование позволило определить наличие патологических рефлюксов, сопоставимых по времени с имеющимися у пациентки симптомами, констатировать значимое увеличение времени экспозиции кислого содержимого желудка на слизистую оболочку пищевода. Результат: эпизоды кислых (рН<4) рефлюксов в сутки — более 75, продолжительность периодов с внутрипищеводным рН<4,0 составила 2,5 ч с преимущественным снижением в ночные часы — с 03:00 до 06:00. Индекс De Meester (составной показатель кислотных рефлюксов) значительно выше нормы в дистальном отделе пищевода — 34,7 (N<14,7). Заключение: данные анализа суточной рН-метрии пищевода наиболее характерны для ГЭРБ с выраженным кислым рефлюксом.

По данным исследований выставлен диагноз: Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эрозивный рефлюкс-эзофагит стадии А (по Лос-Анджелесской классификации). Недостаточность кардии. Функциональная диспепсия. Хроническая функциональная диспепсия. Неалкогольная жировая болезнь печени в стадии стеатогепатита, минимальной степени активности. Дискинезия желчевыводящих путей, взвесь в желчном пузыре. Холестероз (полиповидная форма) желчного пузыря.

На основании жалоб пациентки предварительное предположение о наличии ГЭРБ было подтверждено двумя исследованиями: ЭГДС и суточной рН-метрией.

Диагноз функциональной диспепсии поставлен на основании жалоб на тошнотворные эпигастральные боли в эпигастрии при отсутствии органического поражения слизистой оболочки желудка и отсутствии инфицирования НР. В данном случае имеет место синдром перекреста: сочетание ГЭРБ и функциональной диспепсии.

Ранее назначенный ИПП пантопразол в дозировке 40 мг/сут оказался неэффективным в купировании симптомов ГЭРБ и диспептических расстройств.

Согласно полученным данным 24-часовой рН-метрии имел место феномен ночного кислотного прорыва с характерной, избыточной для данного времени суток, желудочной секрецией и снижением уровня рН<4, несмотря на прием ИПП.

Вероятнее всего, принимаемый пациенткой ИПП способен ингибировать только активные протонные помпы в канальцах париетальной клетки, практически не влияя на помпы, находящиеся в состоянии покоя.

Причиной рефрактерного течения ГЭРБ может быть наличие у пациентки генетически детерминированного полиморфизма изоферментов CYP2C19 и CYP3A4 в системе цитохрома P450. Вероятнее всего, пациентка относится к так называемым быстрым метаболизаторам, и низкая эффективность терапии у нее обусловлена тем, что метаболиты ранее назначенного ИПП не проявляют фармакологической активности.

С учетом полученных данных исследований (рН-метрия на фоне ИПП пантопразола в дозировке 40 мг/сут, ЭГДС), сопутствующей патологии и терапии принято решение о смене ИПП из группы рабепразола, сочетающего высокую эффективность и безопасность. Данный препарат в значительно меньшей степени метаболизируется через систему

цитохрома P450, тем самым показывая высокую предсказуемость антисекреторного эффекта как у быстрых, так и у медленных метаболизаторов, и снижает риски полипрагмазии у коморбидных пациентов. Избыточная масса тела и ожирение — одна из частых причин возникновения резистентности к проводимой терапии ГЭРБ. У пациентов повышается внутрибрюшное, а следовательно, интрагастральное давление, что приводит к появлению многочисленных проходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера.

Пациентке были рекомендованы модификация образа жизни, коррекция физической активности, консультация диетолога. Снижение массы тела может способствовать не только уменьшению выраженности рефлюксов, но и нормализации гликемического профиля с коррекцией дозы или полной отменой сахароснижающих препаратов. С учетом ночных прорывов рекомендован сон с приподнятым головным концом кровати. Проведена коррекция терапии с отменой пантопразола и назначением рабепразола (РАЗО®)¹ в дозировке 20 мг 1 р/сут — 1 мес., далее снижение дозировки до 10 мг/сут в течение 6 мес., препарат хондроитина сульфата по 10 мл (1 пакетик-саше) через 30 мин после основных приемов пищи и перед сном — 2 нед.

Пациентка при повторном визите через 2 мес. сообщила о полном купировании болевых синдромов и изжоги в течение 1-й недели терапии. В 1-й месяц терапии жалобы были полностью купированы, на фоне поддерживающей монотерапии рабепразолом в дозировке 10 мг/сут рецидива симптоматики не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полиморбидные пациенты, страдающие ГЭРБ на фоне ожирения, требуют персонифицированной терапии. При выборе конкретного ИПП должны учитываться риски межлекарственных взаимодействий и нежелательных реакций на фоне полипрагмазии и назначения ИПП. Рабепразол является оптимальным препаратом для лечения ГЭРБ у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. По сравнению с другими ИПП препарат характеризуется максимально быстрым наступлением антисекреторного эффекта у пациентов с рефрактерной ГЭРБ, обусловленной ожирением. Кроме того, он обеспечивает длительный и стойкий контроль кислотопродуцирующей функции желудка независимо от генетического полиморфизма, позволяет добиться более предсказуемого антисекреторного эффекта у пациентов с ожирением.

Таким образом, в арсенале клиницистов для терапии полиморбидных пациентов имеется препарат, который сочетает высокую клиническую эффективность, плейотропные эффекты, безопасность применения даже в условиях полипрагмазии при коморбидности, экономическую доступность, производится в соответствии с критериями GMP.

Литература

1. Violan C., Foguet-Boreu Q., Flores-Mateo G., Salisbury C. et al. Prevalence, Determinants and Patterns of Multimorbidity in Primary Care: A Systematic Review of Observational Studies. PLoS ONE. 2014;9(7):e102149. DOI: 10.1371/journal.pone.0102149.
2. Turner A., Mulla A., Booth A. et al. An evidence synthesis of the international knowledge base for new care models to inform and mobilise knowledge for multispecialty community providers (MCPs). Syst Rev. 2016;5(1):167. DOI: 10.1186/s13643-016-0346-x.

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

¹ Препарат зарегистрирован FDA в «Оранжевой книге» в категории АВ (препарат полностью взаимозаменяем с оригинальным: имеет идентичный состав, форму выпуска, ингредиенты, дозу действующего вещества, путь введения (Appl № А076824)).

Случай распространенного эозинофильного поражения желудочно-кишечного тракта

А.В. Кузьмина¹, Н.В. Новожилов¹, А.Ю. Требушенков¹, Д.В. Буланов¹,
А.А. Жамбеев¹, Е.В. Жиляев¹⁻³

¹АО «ЕМЦ», Москва

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

³ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Эозинофильные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — группа болезней, характеризующихся плотной эозинофильной инфильтрацией тканей различных органов ЖКТ, приводящей к морфологическим и функциональным нарушениям, включающая эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастрит, эозинофильный гастроэнтерит и эозинофильный колит. Приведено клиническое наблюдение пациента 17 лет с распространенным эозинофильным заболеванием, вовлекавшим пищевод, желудок, тонкий и толстый кишечник. Заболевание проявлялось тошнотой, рвотой, диареей, выраженной эозинофилией крови. Диагноз подтвержден лабораторными и морфологическими данными. Течение заболевания осложнилось развитием шейного лимфаденита с флебитом и тромбозом яремной вены, регрессировавшими на фоне антибактериальной и антикоагулянтной терапии. Регресс заболевания достигнут на фоне лечения кетотифеном и средними дозами глюкокортикоида. На основании данных литературы авторы обсуждают современные подходы к диагностике и лечению эозинофильных заболеваний. Особенностью случая стала необычная распространенность процесса — от нижней трети пищевода до слепой кишки, а также необычное осложнение в виде развития левостороннего надключичного лимфаденита, осложнившегося тромбофлебитом подключичной и внутренней яремной вены.

Ключевые слова: эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастрит, эозинофильный энтероколит, лимфаденит.

Для цитирования: Кузьмина А.В., Новожилов Н.В., Требушенков А.Ю. и др. Случай распространенного эозинофильного поражения желудочно-кишечного тракта. РМЖ. 2021;10:31–35.

ABSTRACT

Case of common eosinophilic infiltrates of the gastrointestinal tract

A.V. Kuzmina¹, N.V. Novozhilov¹, A.Yu. Trebushenkov¹, D.V. Bulanov¹, A.A. Zhambeev¹, E.V. Zhilyaev¹⁻³

¹European Medical Center, Moscow

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Eosinophilic gastrointestinal disorders are a group of diseases characterized by dense eosinophilic tissue infiltration of various organs in the gastrointestinal tract, leading to morphological and functional disorders, such as eosinophilic esophagitis, eosinophilic gastritis, eosinophilic gastroenteritis and eosinophilic colitis. The article presents a clinical case of a 17-year-old male patient with a common eosinophilic disease involving the esophagus, stomach, small and large intestines. The disease was manifested by nausea, vomiting, diarrhea and significant eosinophilia. The diagnosis was confirmed by laboratory and morphological data. The disease course was complicated by cervical lymphadenitis with phlebitis and jugular vein thrombosis, which regressed during antibacterial and anticoagulant therapy. Disease regression was achieved during treatment with ketotifen and medium doses of glucocorticoid. Based on the literature data, the authors discussed modern approaches to the diagnosis and treatment of eosinophilic diseases. The peculiarity of the case was the uncommon process spreading from the gastroesophageal junction to the cecum, as well as an uncommon complication in the form of left-sided supraclavicular lymphadenitis occurrence, complicated by subclavian vein thrombosis and internal jugular vein thrombosis.

Keywords: eosinophilic esophagitis, eosinophilic gastritis, eosinophilic enterocolitis, lymphadenitis.

For citation: Kuzmina A.V., Novozhilov N.V., Trebushenkov A.Yu. et al. Case of common eosinophilic infiltrates of the gastrointestinal tract. RMJ. 2021;10:31–35.

ВВЕДЕНИЕ

Эозинофильные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — группа болезней, характеризующихся плотной эозинофильной инфильтрацией тканей различных органов ЖКТ, приводящей к морфологическим и функциональным нарушениям. Их подразделяют на эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастрит, эозинофильный гастроэнтерит и эозинофильный колит в зависимости от локализации поражения [1]. Примером необычно обширного эозинофильного поражения ЖКТ может служить следующее наблюдение.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент С., 17 лет, житель Республики Казахстан, госпитализирован в клинику Европейского Медицинского Центра 27.02.2020 с жалобами на снижение аппетита, общую слабость, рвоту съеденной пищей до 3 раз в сутки, неоформленный стул до 7 раз в день.

Ранее у врачей не наблюдался, аллергические реакции отрицает. В январе 2019 г. впервые на фоне полного благополучия возникла рвота съеденной пищей, не приносящая облегчения, диарея до 10–12 раз в сутки, боли в животе спастического характера, преимущественно в эпигастрии.

Температура тела не повышалась. Больной был обследован по месту жительства, выполнена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), которая выявила признаки рефлюкс-эзофагита 1-й степени, картину катарального гастрита, бульбита, язвы антрального отдела желудка. Уреазный тест положительный. Проводилось лечение: амоксициллин 1 г 2 р/сут, кларитромицин 500 мг 2 р/сут, висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 р/сут, омепразол 20 мг/сут в течение 14 дней. На фоне терапии отмечалась положительная динамика: рвота и диарея прекратились. Ухудшение состояния возникло в июле 2019 г., когда возобновились вышеуказанные симптомы.

При обследовании 20.07.2019 в клиническом анализе крови впервые выявлены лейкоцитоз $12 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилия до 24,9%. Выявлены антитела IgG клямблиям. Антител к гельминтам не обнаружено. Проведено лечение нифурателом по 400 мг 2 р/сут в течение 7 дней, на фоне которого рвота и диарея снова прекратились.

В феврале 2020 г. отмечено возобновление симптомов. При обследовании 13.02.2020 в клиническом анализе крови: лейкоцитоз $15,3 \times 10^9/\text{л}$ с эозинофилией 44,2% (абсолютное число — $6,77 \times 10^9/\text{л}$). Эти и последующие лабораторные данные представлены в таблице 1. Госпитализирован в стационар Европейского Медицинского Центра 27.02.2020.

При поступлении при осмотре отмечено, что живот слабоболлезненный в эпигастрии, в остальном данные физического обследования без особенностей. В клиническом анализе крови от 27.02.2020: лейкоцитоз $49,8 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилия 82,7%, СОЭ 5 мм/ч. Уровни антигена маннана и антиманнанных антител (признаки инвазивного кандидоза) — в пределах референсных значений. Отмечено повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) до 83,6 мг/л, IgE — до 352 (норма — до 87 МЕ/мл). Назначена терапия: кетотифен 1 мг 2 р/сут, омепразол.

При компьютерной томографии брюшной полости с внутривенным контрастированием стенки нижней трети пищевода равномерно циркулярно утолщены до 0,9 см, в просвете пищевода газ (рис. 1А). Равномерное циркулярное утолщение стенок антрального отдела желудка до 1,1 см (рис. 1В). Стенки тонкой кишки, проксимального отдела толстой кишки равномерно циркулярно утолщены до 1,1 см, с ранним контрастированием внутреннего слоя (рис. 1В, 1С). Отмечается положительный симптом «гало» (рис. 1D). Жировая клетчатка брюшной полости уплотнена за счет отека. Выпот в брюшной полости в небольшом количестве — по латеральным каналам и в полости малого таза. Лимфатические узлы не увеличены.

По данным ЭГДС и колоноскопии выявлен кандидоз пищевода, очаговый эзофагит, выраженный диффузный гастрит, эрозии в антральном отделе желудка, язва антрального отдела желудка в подострой фазе, диффузный эрозивный бульбит и дуоденит; лимфофолликулярная гиперплазия слизистой терминального отдела подвздошной кишки на фоне эрозивного терминального илеита, очаговый эрозивный тифлит, диффузный колит с единичными эрозиями (рис. 2).

По данным гистологического исследования в биоптатах собственной пластинки слизистой оболочки *тонкой кишки* — умеренно выраженная лимфоплазмоцитарная, эозинофильно-клеточная инфильтрация, со слабовыраженной атрофией, очаговой лимфоидной гиперплазией, без дис-

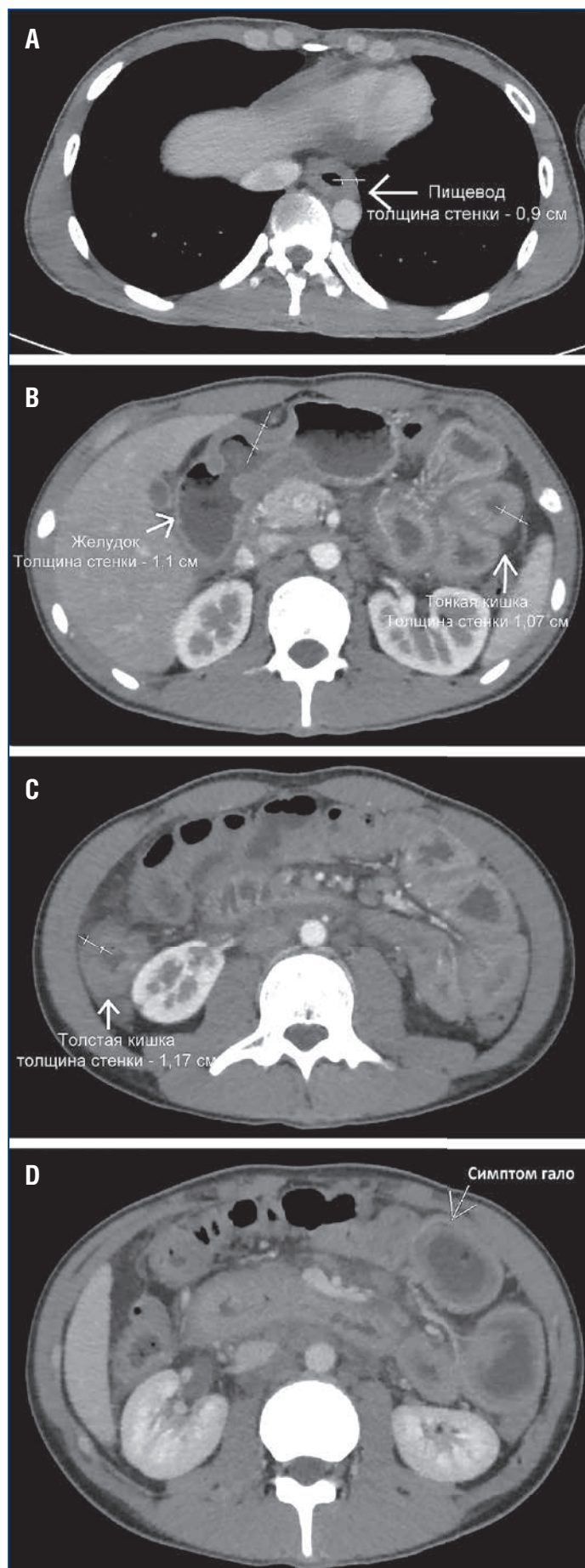


Рис. 1. Данные компьютерной томографии пищевода (А), желудка, тонкой кишки (В) и толстой кишки (С, D)

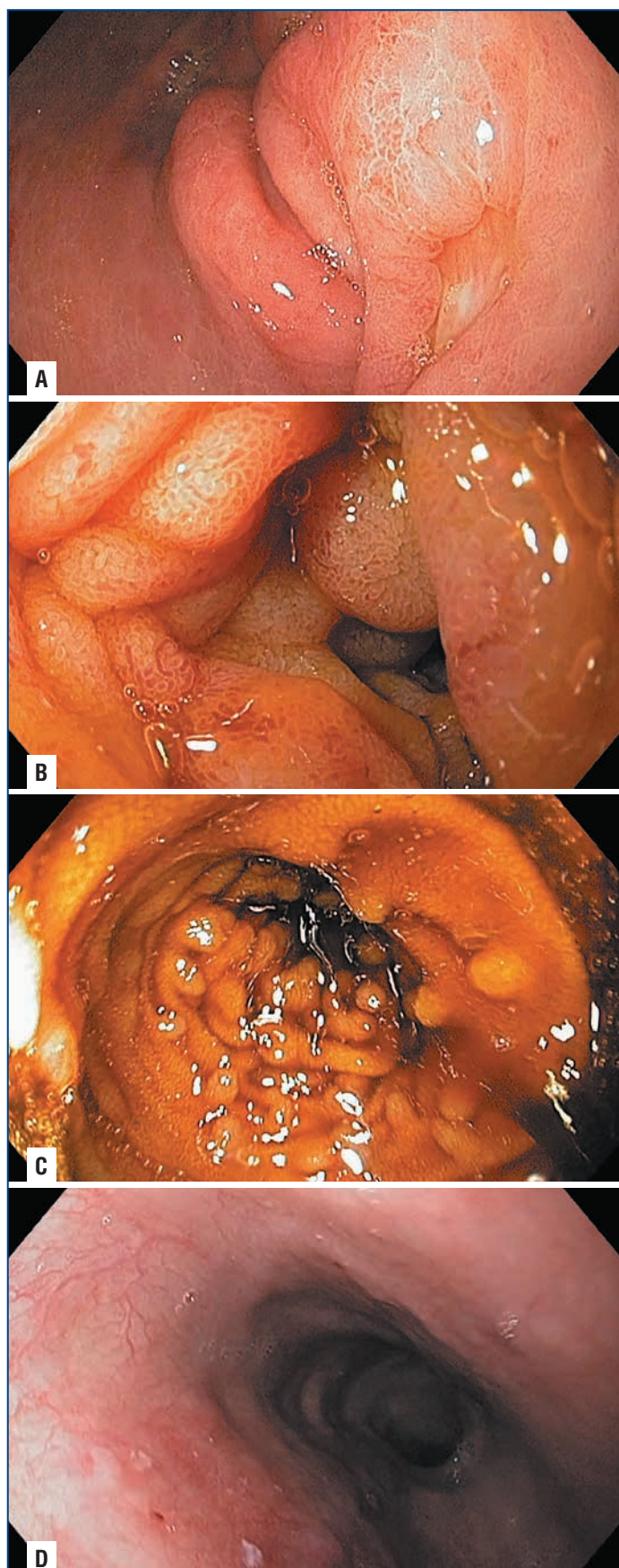


Рис. 2. Данные видеоэндоскопии

А — язва антрального отдела желудка; В — утолщенные складки слизистой луковицы двенадцатиперстной кишки; С — псевдополипы двенадцатиперстной кишки; D — средняя и нижняя треть пищевода: поверхностный эзофагит.

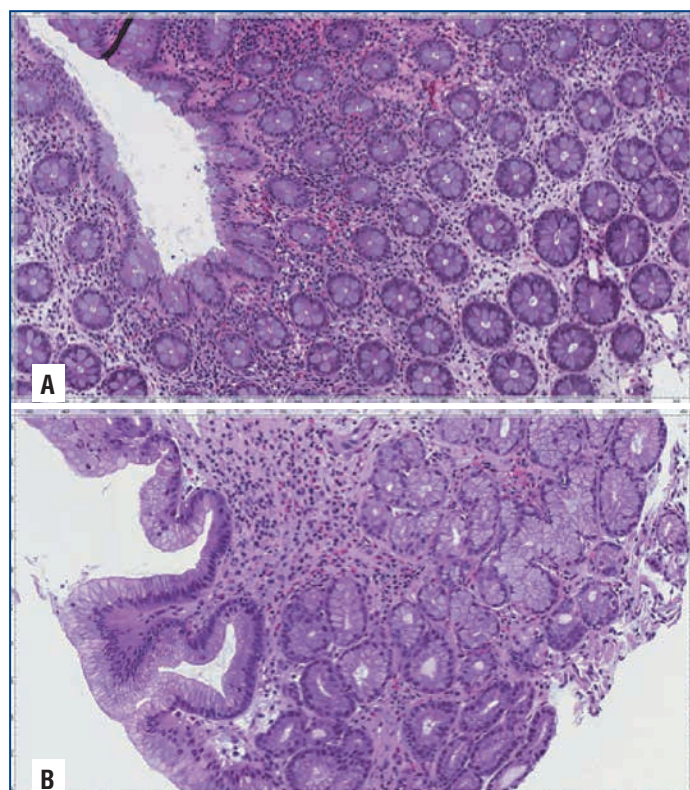


Рис. 3. Результаты гистологического исследования. Окраска гематоксилином и эозином. х 100

А — в собственной пластинке слизистой оболочки тонкой кишки умеренно выраженная лимфо- и плазмоцитарная, эозинофильно-клеточная инфильтрация, со слабовыраженной атрофией, с очаговой лимфоидной гиперплазией, без дисплазии; В — в биоптате собственной пластинки слизистой оболочки антрального отдела желудка, без прилежащей мышечной пластинки слизистой оболочки — умеренно выраженная лимфоплазмоцитарная и эозинофильно-клеточная инфильтрация, с очаговой лимфоидной гиперплазией, с выраженной атрофией, без кишечной метаплазии, без дисплазии, без колонизации *Helicobacter pylori*.

плазии (рис. 3А); в биоптатах собственной пластинки слизистой оболочки *толстой кишки*, с прилежащей пластинкой слизистой оболочки — умеренно выраженная лимфоплазмоцитарная и эозинофильно-клеточная инфильтрация, со слабовыраженной атрофией, очаговой лимфоидной гиперплазией; в биоптате собственной пластинки слизистой оболочки *антрального отдела желудка* — умеренно выраженная лимфоплазмоцитарная и эозинофильно-клеточная инфильтрация, с очаговой лимфоидной гиперплазией, выраженной атрофией (рис. 3В); в биоптате слизистой оболочки *пищевода*, выстланного многослойным плоским эпителием, без атипии, с прилежащей мышечной оболочкой, на всем протяжении фрагмента отмечена умеренно выраженная лимфоплазмоцитарная и эозинофильно-клеточная инфильтрация.

Пациенту поставлен диагноз: Эозинофильный эзофагит. Эозинофильный гастродуоденит. Эозинофильный колит. Кандидоз пищевода. Асцит. Хроническая язва желудка. Рекомендована диета с элиминацией сои, пшеницы, яиц, молока, арахиса, орехов, рыбы, моллюсков. Начата терапия: кетотифен 1 мг 3 р/сут, фексофенадин 180 мг 1 р/сут, фамотидин 20 мг 2 р/сут до еды, висмута трикалия дицитрат 120 мг 3 р/сут до еды 10 дней, флуконазол 200 мг внутривенно капельно 1 р/сут 7 дней.

На фоне терапии отмечена положительная динамика: боли в животе полностью регрессировали, стул нормализовался, рвоты не было, лейкоцитоз и эозинофилия с тенденцией к снижению от 05.03.2020 (табл. 1).

Однако, несмотря на клиническое улучшение и стихание желудочно-кишечной симптоматики, 06.03.2020 у пациента развился эпизод лихорадки до 38 °С, без озноба, видимый глазом отек левой шейной области, отмечено нарастание уровня СРБ до 174 мг/л, уровень прокальцитонина — 0,06 нг/мл (норма — менее 0,1 нг/мл). При физикальном обследовании пальпировался болезненный мягкоэластический узел надключичной локализации. По данным УЗИ на фоне выраженного отека мягких тканей надключичной области и шеи слева лоцировались множественные лимфатические узлы гипоехогенной гетерогенной структуры от 5×4 мм до 11×18 мм, признаки организованного окклюзирующего тромбоза дистального сегмента внутренней яремной и подключичной вены с переходом на плечеголовную вену слева с перифлебитом.

Состояние было расценено как лимфаденит, осложнившийся региональным флебитом. К лечению был добавлен энкоксапарин 60 мг подкожно каждые 12 ч и цефтриаксон по 1 г 2 р/сут. На фоне проводимой терапии отек шеи регрессировал, температура нормализовалась, СРБ снизился до нормы.

Однако по мере стихания явлений лимфаденита 08.03.2020 вновь отмечен рост лейкоцитоза и абсолютно числа эозинофилов ($20,1 \times 10^9/\text{л}$ и $15,1 \times 10^9/\text{л}$ соответственно). Доля эозинофилов составила 74,7%. Была начата терапия метилпреднизолоном 16 мг/сут внутрь.

Через 2 дня (10.03.2020) число лейкоцитов снизилось до нормы ($5,32 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилия полностью регрессировала — $0,3 \times 10^9/\text{л}$ (5,7%). Пациент выписан на амбулаторный этап лечения с рекомендацией последующего постепенного снижения дозы метилпреднизолона (на 2 мг/сут каждую неделю).

На амбулаторном этапе лечения сохранялась выраженная положительная динамика: боли в животе полностью прекратились, стул оформленный, 1 раз в сутки, коричневого окраса, устойчивая нормотермия. Тромбоз внутренней яремной вены с признаками реканализации. В клиническом анализе крови — умеренный лейкоцитоз без эозинофилии (см. табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Эозинофильный гастроэнтерит (ЭГЭ) был впервые описан Kaijser [1] в 1937 г. Позже морфологически сходное поражение было описано и в пищеводе, и в толстом кишечнике. Выделяют 3 клинико-морфологических варианта: мукозальный (слизистый), мускулярный и субсерозный [2].

Эозинофильные заболевания ЖКТ (ЭЗЖКТ) считаются довольно редкими. Так, распространенность эозинофильного эзофагита, оцененная по результатам эндоскопий, составила 20 на 100 000 [3], а встречаемость ЭГЭ в США, по объединенным данным нескольких исследований, — 28 на 100 000 населения [4]. Заболевание поражает пациентов обоих полов, любого возраста, самый частый возраст дебюта — между третьей и пятой декадой жизни, пик заболеваемости — в третьей декаде.

Патогенез ЭЗЖКТ остается не вполне ясным. Заболевание считается мультифакторным. В качестве предрасполагающих факторов описаны пищевая аллергия и другие атопические заболевания (бронхиальная астма, аллергический риносинусит, экзема). В некоторых исследованиях отмечена ассоциация с аутоиммунными заболеваниями (целиакия, язвенный колит, системная красная волчанка). Триггером заболевания является перенесенная инфекция либо экспозиция какого-то аллергена, либо факторы окружающей среды [2, 3].

В основе патогенеза болезни лежит дефектный ответ Th2-лимфоцитов, которые активируются после экспозиции пищевого фактора, происходит увеличение экспрессии интерлейкина (ИЛ)-5, что запускает механизмы гиперпродукции эозинофилов и эозинофильной инфильтрации тканей. Показана роль эотаксина в рекрутинге эозинофилов и развитии тканевой эозинофилии в ответ на презентацию антигена, к которому имеется сенсibilизация. Эозинофилы, инфильтрирующие ткани, высвобождают пул цитокинов (ИЛ-3, ИЛ-5 и гранулоцитарный макрофагальный колоние-стимулирующий фактор), а также выбрасывают основной эозинофильный белок, цитотоксический катионный белок, что приводит к повреждению инфильтрированных тканей и развитию локального воспаления [2].

Основным морфологическим признаком ЭЗЖКТ является тканевая эозинофилия. В норме эозинофилы представлены в слизистой оболочке ЖКТ всех отделов, за исключением пищевода. Выраженность эозинофилии, которую можно рассматривать как подтверждение

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей пациента

Показатель	2019 г.	2020 г.						
	11.07	13.02	25.02	01.03	05.03	08.03	10.03	27.04
Гемоглобин, г/л	-	152	158	144	146	138	132	148
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	12,7	15,3	44,7	37,26	18,1	20,2	5,32	8,17
Нейтрофилы, %	-	31,8	11,4	14,5	20,6	12,9	63,1	49,0
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	-	213	195	179	207	260	285	168
Эозинофилы, %	24,9	44,2	79,7	78,6	69,3	74,7	5,7	2,1
Эозинофилы, $\times 10^9/\text{л}$	3,17	6,77	35,6	29,3	12,6	15,1	0,3	0,17
СОЭ, мм/ч	15	4	2	7	-	-	-	3
СРБ, мг/л	-	-	-	83,6	155,7	81,9	55,4	0,77
IgE, МЕ/мл	222	-	-	352	334	-	-	60

диагноза ЭЗЖКТ, для желудка и тонкой кишки рекомендуется определить как по крайней мере 20 клеток в поле зрения большого увеличения [5]. Для пищевода, в соответствии с рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации, это 15 и более клеток [6].

Важно отметить, что менее выраженная тканевая эозинофилия не позволяет исключить ЭЗЖКТ, так как результаты подсчета клеток определяются и клиническим вариантом болезни, и глубиной взятия образцов для биопсии.

В лабораторных анализах у пациентов с ЭГЭ наблюдается эозинофилия периферической крови, ускорение СОЭ. У 2/3 пациентов повышены уровни IgE. При развитии асцита в перитонеальной жидкости преобладают эозинофилы (до 90% от всех лейкоцитов).

При эндоскопии может выявляться как нормальная слизистая, так и поверхностная гиперемия, язвы, полипы и псевдополипы. Ничто из перечисленного не является специфичным для ЭГЭ, однако такие находки могут определить краткосрочные цели для терапии и профилактики осложнений. Однократная биопсия позволяет выявить тканевую эозинофилию не более чем в 60% случаев, однако проведение повторной эндоскопии с биопсией повышает чувствительность гистологического исследования.

При проведении МСКТ картина в целом неспецифична, демонстрирует утолщение стенки ЖКТ и отек подслизистого слоя. При выраженном воспалении могут наблюдаться отек окружающей жировой клетчатки и выпот в брюшной полости. Характерным, хотя и не специфическим, признаком является симптом «гало» ("halo sign"), который представляет собой инфильтрацию подслизистой оболочки кишки жиром между собственной мышечной оболочкой и слизистой оболочкой. Он характеризуется внутренним (слизистая оболочка) и наружным (собственно мышечная и серозная оболочка) кольцом контраст-усиливающей стенки кишки с неусиливающим средним слоем (подслизистая оболочка).

Предложены следующие диагностические критерии, позволяющие считать диагноз ЭЗЖКТ вероятным [5]: симптомы со стороны ЖКТ, гистологически подтвержденная тканевая эозинофилия одной или нескольких областей пищеварительного тракта, исключение других причин тканевой эозинофилии.

Из-за относительно небольшого количества исследований и проведения работ на сравнительно небольших группах пациентов естественное течение заболевания определено недостаточно. Известны случаи самопроизвольной спонтанной ремиссии без терапии, однако у большинства пациентов заболевание прогрессирует с исходом в синдром мальабсорбции и недостаточность питания. У нелеченных пациентов могут быть такие осложнения, как обструкция кишки и перфорация, формирование стриктуры или хронической глубокой язвы. Часто возникают обострения с периодами от месяцев до лет после эффективного лечения первичной атаки, и, таким образом, возникает необходимость длительного поддерживающего лечения [4].

В лечении эозинофильных заболеваний используется элиминационная диета, подобранная соответственно профилю сенсibilизации пациента. В нетяжелых случаях она позволяет купировать атаку заболевания вплоть до формирования ремиссии.

В педиатрической практике может быть полезна также длительная элементная диета с использованием аминокислотных смесей [7, 8]. Однако показано, что даже при успешном купировании первой атаки такой подход не позволял

предупреждать обострения. Кроме того, во взрослой практике такая диета едва ли применима.

В лечении эозинофильного эзофагита нашли применение ингибиторы протонной помпы (способны вызвать ремиссию почти в половине случаев) и принимаемые перорально топические глюкокортикоиды флутиказон и будесонид, эффективность которых составляет 60–90% [2, 6].

Неконкурентный H_2 -гистаминоблокатор и стабилизатор мембран тучных клеток кетотифен также нарушают хемотаксис эозинофилов в воспаленные области. В литературе имеются описания клинических случаев ЭГЭ, успешно пролеченных с помощью кетотифена, с многолетней ремиссией [4]. Описаны также случаи успешного применения другого стабилизатора тучных клеток — натрия кромогликата [9].

Селективный ингибитор лейкотриеновых D4 рецепторов монтелукаст также блокирует привлечение в ткани эозинофилов. Описанные клинические случаи показывают его эффективность как в терапии атак заболевания, так и в долгосрочном контроле тканевой эозинофилии.

Системные глюкокортикоиды в дозе 30–40 мг/сут перорально (в пересчете на преднизолон) — наиболее часто используемые препараты, назначаются либо при неэффективности терапии, либо при изначально тяжелой форме заболевания. Приблизительно в трети случаев удается достичь полного эффекта без последующих рецидивов, еще в трети случаев после достигнутой ремиссии вновь развиваются обострения при попытке их отмены [1].

Имеется также целый ряд методов, место которых в лечении ЭЗЖКТ точно не определено, хотя их эффективность предполагается на основании отдельных наблюдений. К ним относятся иммуносупрессоры (6-меркаптопурин и азатиоприн), внутривенный иммуноглобулин, меполизумаб (моноклональное антитело, блокирующее ИЛ-5), ингибиторы ФНО- α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт), макролиды (эритромицин и кларитромицин) [5, 10–14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в приведенном наблюдении ЭЗЖКТ в виде эозинофильного эзофагита, эозинофильного гастроэнтерита и эозинофильного колита имело характерные клинические проявления, типичную рентгенологическую картину (выраженное утолщение вовлеченных отделов ЖКТ, асцит), характерные эндоскопические признаки, было подтверждено обнаружением тканевой эозинофилии. Особенностью случая следует считать необычную распространенность процесса — от нижней трети пищевода до слепой кишки.

Интерес представляет также необычное осложнение в виде левостороннего надключичного лимфаденита, осложнившегося тромбофлебитом подключичной и внутренней яремной вены. С одной стороны, быстрое и значительное возрастание уровня СРБ, быстрый и полный ответ на лечение цефтриаксоном свидетельствуют о бактериальной природе лимфаденита. С учетом хорошо известного факта о связи лимфатических узлов левой надключичной области с органами ЖКТ и отсутствия местных источников воспаления можно предположить, что входными воротами инфекции послужила слизистая оболочка тонкой кишки, поврежденная основным заболеванием. Вследствие этого обсуждаемое наблюдение дает повод для настороженности в отношении бактериальных инфекций в активную фазу ЭЗЖКТ.

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

Актуальные вопросы выбора базисной терапии остеоартрита

Профессор Л.Н. Елисеева, к.м.н. М.И. Бочарникова, к.м.н. А.Ю. Бледнова, О.А. Жихарева

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: ретроспективно оценить эффективность и безопасность применения диацереина в лечении пациентов с остеоартритом.

Материал и методы: в исследовании участвовали 28 пациентов с гонартрозом и 25 с коксартрозом III–IV стадии, включенных в лист ожидания для тотального эндопротезирования, со сроком предполагаемого хирургического вмешательства более чем через 3–4 мес. Диацереин назначался в дозе 50 мг 1 р/сут в течение первых 3–4 нед. с последующим увеличением дозы до 50 мг 2 р/сут. Оценка анальгетической эффективности выполнялась с использованием 100-мм визуальной аналоговой шкалы. Безопасность оценивали по наличию побочных эффектов, в том числе со стороны желудочно-кишечного тракта, а также по изменению лабораторных показателей.

Результаты исследования: средний возраст пациентов с коксартрозом составил $62,2 \pm 3,4$ года, с гонартрозом – $60 \pm 4,6$ года. Интенсивность болевого синдрома, оцениваемая по ВАШ, в исходном состоянии составила $68,3 \pm 11,3$ мм у пациентов с коксартрозом и $70,6 \pm 8,8$ мм у больных с гонартрозом; на фоне проводимой терапии выраженность боли снизилась до $56,0 \pm 10,2$ мм и $42,1 \pm 9,3$ мм соответственно. При этом потребность в применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) снизилась с 92,0% до 64,0% у пациентов с коксартрозом и с 92,86% до 85,71% у пациентов с гонартрозом. В период пред- и послеоперационного наблюдения побочных эффектов диацереина выявлено не было. При оценке гликемии и уровня креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации изменений на фоне терапии не обнаружили.

Заключение: включение в комплексную терапию диацереина позволяет отказаться от приема НПВП или значительно снизить их дозировки при сохранении анальгетического и противовоспалительного эффекта. Отсутствие значимых побочных и нежелательных явлений обеспечивает безопасность применения диацереина у пациентов с остеоартритом и коморбидными состояниями.

Ключевые слова: остеоартрит, коморбидность, сахарный диабет, диацереин, SYSADOA, хондропротекторы.

Для цитирования: Елисеева Л.Н., Бочарникова М.И., Бледнова А.Ю., Жихарева О.А. Актуальные вопросы выбора базисной терапии остеоартрита. РМЖ. 2021;10:36–40.

ABSTRACT

Topical issues concerning the choice of basic therapy for osteoarthritis

L.N. Eliseeva, M.I. Bocharnikova, A.Yu. Blednova, O.A. Zhikhareva

Kuban State Medical University, Krasnodar

Aim: to retrospectively evaluate the efficacy and safety of diacerein in the treatment of patients with osteoarthritis.

Patients and Methods: the study involved 28 patients with gonarthrosis and 25 with grade 3–4 coxarthrosis included in the waiting list for total endoprosthesis replacement with an expected surgical intervention period of more than 3–4 months. Diacerein was prescribed at a dose of 50 mg once a day for the first 3–4 weeks, followed by an increase up to 50 mg 2 times a day. Analgesic efficacy was evaluated using a 100 mm visual analog scale (VAS). Safety was assessed by the presence of side effects (including from the gastrointestinal tract) and changes in laboratory parameters.

Results: the average age of patients with coxarthrosis was 62.2 ± 3.4 years, patients with gonarthrosis – 60 ± 4.6 years. The intensity of the pain syndrome, estimated by VAS in the initial state, was 68.3 ± 11.3 mm in patients with coxarthrosis and 70.6 ± 8.8 mm in patients with gonarthrosis. During therapy, the pain severity decreased to 56.0 ± 10.2 and 42.1 ± 9.3 mm, respectively. At the same time, the need for the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) decreased from 92.0 to 64.0 % in patients with coxarthrosis and 92.86 to 85.71 % in patients with gonarthrosis. No side effects of diacerein were detected during the pre- and postoperative follow-up. When assessing glycemic and creatinine control with glomerular filtration rate, no changes were found during therapy.

Conclusion: the inclusion of diacerein in complex therapy makes it possible to refuse NSAIDs intake or significantly reduce their dosages while maintaining analgesic and anti-inflammatory effects. The absence of significant side effects and adverse events ensures the safety of diacerein in patients with osteoarthritis and comorbid conditions.

Keywords: osteoarthritis, comorbidity, diabetes mellitus, diacerein, SYSADOA, chondroprotectors.

For citation: Eliseeva L.N., Bocharnikova M.I., Blednova A.Yu., Zhikhareva O.A. Topical issues concerning the choice of basic therapy for osteoarthritis. RMJ. 2021;10:36–40.

ВВЕДЕНИЕ

В клинической практике современного врача болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани — заболевания XIII группы Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) — занимают особое ме-

сто в связи с рядом обстоятельств: чрезвычайная распространенность дегенеративных поражений, возрастная агрегация патологии, сложности выбора адекватной терапии с учетом коморбидных заболеваний, медико-экономические проблемы и социальная значимость патологии в связи с частой

инвалидизацией и социальной дезадаптацией пациентов [1, 2]. Результаты исследования «Глобальное бремя болезней» свидетельствуют о том, что около 1,71 млрд человек страдают от нарушений и болезней костно-мышечной системы [3]. При этом во всех странах рост численности людей пожилого и старческого возраста определяет увеличение значимости проблем, связанных с нарушениями и болезнями этой группы, а в последние десятилетия эти группы пациентов пополняют молодые люди, особенно в случаях повышенной физической нагрузки или при наличии у них признаков дисплазии соединительной ткани с явлениями гипермобильности [4]. В частности, остеоартрит (ОА) в структуре инвалидности занимает 3-е место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [5]. Значимой проблемой пациентов с ОА является наличие кратковременных или длительных болевых ощущений, что, кроме ухудшения моторики и функциональных возможностей в целом, увеличивает страдания пациентов и замыкает порочный круг болезни [6–9].

Согласно современным представлениям, основанным на экспериментальных данных, в основе дегенеративных нарушений суставов лежит персистирующее воспаление, что потребовало изменения термина «остеоартроз» на более адекватный термин «остеоартрит» (ОА). Интерес представляет и тот факт, что ожирение как один из значимых факторов риска формирования ОА с дополнительной повышенной нагрузкой на коленные и тазобедренные суставы также способно поддерживать низкоуровневое воспаление в связи с провоспалительными эффектами лептина [5]. С позиции выбора адекватной и безопасной терапии, на наш взгляд, всех пациентов с ОА можно разделить на 4 большие группы:

- пациенты молодого возраста с проявлениями дисплазии соединительной ткани (гипермобильность, сколиоз, плоскостопие) и ранним появлением первых признаков ОА;
- пациенты пожилого возраста с ОА и коморбидными заболеваниями, ограничивающими применение анальгетических и противовоспалительных препаратов;
- пациенты с аутоиммунными ревматическими болезнями и вторичным ОА с ограничениями в применении традиционных базисных хондропротекторов;
- пациенты с первичным и вторичным ОА, находящиеся на этапе подготовки к оперативному лечению.

Открытие ведущего значения воспаления в патогенезе ОА объясняет положительные эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при данной патологии, переводя статус этих препаратов из «симптоматического» в патогенетически обоснованный [10]. Однако широкий спектр побочных эффектов, связанных с коморбидными состояниями у пожилых пациентов, ограничивает применение препаратов данной группы. Вместе с тем коррекция болевых ощущений и явлений низкоинтенсивного («low-grade») воспаления значима в структуре терапии ОА, так как ассоциируется с прогрессированием клинической симптоматики и увеличением риска смерти [11, 12]. Учитывая вышесказанное, Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA) в августе 2018 г. отнесло ОА к серьезным заболеваниям, которые требуют тщательного наблюдения за пациентами и как можно более ранне-

го назначения терапии. В 2019 г. с учетом новых доказательств эффективности и безопасности препаратов, используемых для лечения ОА, алгоритм был обновлен с подтверждением значимости комбинации нефармакологических и фармакологических методов воздействия [13]. С учетом трудностей ведения пациентов с ОА в настоящее время проводится поиск наиболее безопасных препаратов с противовоспалительным и хондропротективным эффектом. В частности, в клинических рекомендациях ревматологов разных стран широко обсуждается возможность применения так называемых SYSADOA (болезнь-модифицирующих препаратов медленного действия). Обладая общими чертами, позволяющими рассматривать их в качестве базисной терапии ОА, эти средства имеют свои особенности, и официальные рекомендации к их использованию значительно отличаются в разные периоды времени и в разных странах [10]. При этом практическое применение SYSADOA требует серьезного анализа сопутствующих заболеваний у каждого конкретного пациента [5].

В указанном аспекте большое внимание привлекает диацереин, способный ингибировать интерлейкин (ИЛ) 1, который играет значимую роль в патогенезе ОА. Показано, что хондроциты экспрессируют рецепторы для ИЛ-1, что повышает их чувствительность к данному цитокину и стимулирует выброс протеолитических ферментов класса матриксных протеаз (МП), способствующих деградации коллагена и протеогликанов хряща и снижающих экспрессию тканевого ингибитора МП. Катаболическое действие ИЛ-1 опосредовано стимуляцией выработки хондроцитами и синовиоцитами оксида азота, повреждающего внеклеточный матрикс и повышающего активность ИЛ-1 путем снижения концентрации антагониста рецептора ИЛ-1 [14]. Оксид азота влияет на апоптоз хондроцитов, который в 2–4 раза выше у больных ОА, чем у здоровых лиц. ИЛ-1 β повышает экскрецию кальция, активирует остеобласты и замедляет формирование костной ткани со снижением концентрации остеокальцина. Таким образом, современные исследования подтверждают многогранность отрицательного влияния ИЛ-1 β в отношении как хрящевой части сустава, так и субхондральной кости, а его блокада предполагает возможность положительных влияний [15]. Снижение активности ИЛ-1 β имеет положительное влияние также и в связи с изменением его сетевых эффектов, активирующих ИЛ-6, фактор некроза опухоли α , металлопротеиназы (коллагеназа, эластаза), опосредующих деградацию хрящевой ткани и субхондральной кости [16, 17].

Показано, что длительное применение диацереина стимулирует синтез протеогликанов и, что особенно важно, обладает достаточным анальгезирующим эффектом, что в сочетании с противовоспалительным влиянием позволяет снизить или полностью прекратить прием НПВП [18]. Указанный факт имеет несомненное преимущество у лиц с выраженной болью и серьезными коморбидными заболеваниями, ограничивающими использование быстродействующих анальгетиков и локальных инъекций глюкокортикостероидов [19].

В данной статье мы представляем собственный опыт применения препарата Диартрин[®], капсулы 50 мг [20].

Цель исследования — ретроспективно оценить эффективность и безопасность применения диацереина в лечении пациентов с ОА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Выполнен ретроспективный анализ эффективности и безопасности 4-месячного применения диацереина у 28 пациентов с гонартрозом и 25 пациентов с коксартрозом III–IV стадии, включенных в лист ожидания для тотального эндопротезирования, со сроком предполагаемого хирургического вмешательства более чем через 3–4 мес. Возраст пациентов составил от 55 до 75 лет. Всем пациентам лечение было назначено ортопедом по месту жительства, оценка эффективности выполнялась при поступлении пациентов для оперативного лечения с использованием опросника (по образцу исследования РОКАДА) [21]. Анкета включала опросник боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), где «0 мм» — отсутствие боли, а «100 мм» — самый высокий уровень боли в представлении пациента, оценку удовлетворенности результатом лечения по 6-балльной шкале, где «0» — отсутствие эффекта, а «5» — превосходный эффект, наличие симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (прежде всего диареи), а также сывороточный уровень аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы.

Все пациенты до и в период наблюдения не болели вирусными и бактериальными заболеваниями, в период оцениваемого лечения (2019 — начало 2020 г.) противогриппозная и противопневмококковая вакцинация им не проводилась. До назначения диацереина все пациенты принимали НПВП с анальгетической целью в дозе, эквивалентной 75–100 мг диклофенака (12 пациентов принимали эторикоксиб, 15 — цефекоксиб, 18 — кетопрофен, 8 — нимесулид). Исходно пациенты оценивали уровень боли до 80–90 мм по ВАШ, что и было основной причиной принятия решения об оперативном вмешательстве.

Диартрин® назначался в дозе 50 мг 1 р/сут в течение первых 3–4 нед. с последующим увеличением дозы до 50 мг 2 р/сут.

Все пациенты прошли комиссию по отбору для хирургической коррекции ОА, поэтому в группу наблюдения не входили лица с противопоказаниями к оперативному вмешательству (ожирение свыше II стадии, выраженные стадии почечной, печеночной и сердечной недостаточности, неконтролируемая артериальная гипертензия, острые формы ИБС, онкологиче-

ская патология), а также при повышенной чувствительности к диацереину, другим компонентам препарата или производным антрахинона, с наличием язвенных и воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта, непереносимостью лактозы. Оценивали анальгетическую эффективность диацереина и безопасность его применения.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы Statistica 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования приведены в таблице 1. Интенсивность болевого синдрома, оцениваемая по ВАШ, исходно не различалась у пациентов с коксартрозом и гонартрозом. Именно тяжесть боли была их основным мотивом для принятия решения об оперативном лечении. На фоне проводимой 4-месячной терапии, включающей использование диацереина, выраженность боли существенно снизилась, что позволило уменьшить дозу принимаемых НПВП у 16% пациентов с коксартрозом и у 21,4% пациентов с гонартрозом. Мы не получили достоверных различий в удовлетворенности результатом проводимой терапии, что связано с поздними стадиями ОА и сохраняющейся необходимостью в выполнении оперативного вмешательства, однако высокая частота отказа от использования НПВП или снижение их дозы способствует обеспечению безопасной коррекции болевых ощущений у пациентов, готовящихся к операции тотального эндопротезирования. Вместе с тем 18 больных (8 из группы коксартроза и 10 из группы гонартроза) в дополнение к анкетным данным указали на заметное уменьшение болевых ощущений в области поясничного отдела позвоночника.

Среди наиболее частых нежелательных эффектов, ассоциированных с применением диацереина, отмечают развитие диареи. В нашем наблюдении 15,1% больных указали на наличие хронических запоров, что в основном связывали с малоподвижным образом жизни. В период лечения с применением диацереина в целом по группам частота стула увеличилась с $4,8 \pm 1,3$ до $5,9 \pm 0,9$ раза (на 22,9%) и с $4,6 \pm 0,8$ до $6,1 \pm 1,1$ раза (на 32,6%) в неделю соответственно в группе с коксартрозом и гонартрозом, что не от-

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов и динамика болевого синдрома на фоне длительной терапии диацереином

Демографические показатели	Коксартроз (n=25)		Гонартроз (n=28)	
	Исходно	После терапии	Исходно	После терапии
Возраст, лет	62,2±3,4		60,6±4,6	
Пол, ж/м (n)	12/13		11/17	
Показатели эффективности и безопасности лечения	Исходно	После терапии	Исходно	После терапии
Боль по ВАШ, мм, M±m	68,3±11,3	56,0±10,2	70,6±8,8	42,1±9,3
Δ%		-18,0		-40,36
Удовлетворенность, баллов	2,68±0,8	3,3±0,6	2,64±0,6	3,82±0,7
Δ%		+23,1		+44,7
Диарея, %	12	16	14,2	17,85
Частота дефекации в неделю	4,8±1,3	5,9±0,9	4,6±0,8	6,1±1,1
Δ%		+22,9		+32,6
Прием НПВП, %	92,0	64,0	92,86	85,71
Снижение дозы НПВП, %	-	16	-	21,4

носились пациентами к разряду нежелательных явлений. Тяжелых нарушений функции кишечника, потребовавших отмены препарата, мы не наблюдали, но часть пациентов были удовлетворены нормализацией стула с учетом длительно существующих запоров. В изученной нами медицинской литературе с учетом инструкции по медицинскому применению диацереина контролируется активность трансаминаз. В группе обследованных нами пациентов в период назначения препарата указанные биохимические анализы не выполнялись, вместе с тем в период нашего активного ретроспективного обследования этих больных при поступлении их в ортопедо-травматологическое отделение для оперативного лечения нарушений биохимических показателей зафиксировано не было. Обратили внимание на изменение окраски мочи 12 пациентов, что соответствует инструкции по применению препарата. В период пред- и послеоперационного наблюдения за пациентами побочных эффектов диацереина выявлено не было. Мы провели также ретроспективную оценку метаболических показателей, оценив уровень гликемии и креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации на момент представления пациентов комиссии по отбору на протезирование и при поступлении в стационар для хирургического лечения. Отрицательного изменения указанных показателей мы не обнаружили.

Ведение пациентов с ОА представляет трудности для врачей различных специальностей в связи с полиморбидностью, возрастными ограничениями медикаментозной терапии, увеличением вероятности ятрогенных медикаментозных осложнений, частым развитием трудно купируемых болевых проявлений. В рекомендациях различных медицинских сообществ указывается на необходимость индивидуализации терапии ОА в определенных ситуациях [22]. Особого внимания заслуживают больные с развернутыми стадиями ОА на этапе подготовки к операционному вмешательству. С одной стороны, болевой суставной синдром определяет показания для оперативного вмешательства и дестабилизацию коморбидных состояний, с другой — возможности традиционной противовоспалительной терапии с использованием НПВП ограничены, в некоторых случаях применение НПВП противопоказано [23, 24]. Указанные факты обуславливают актуальность исследований, определяющих возможность применения других препаратов, способных, сохраняя противовоспалительные и анальгетические свойства, исключить наличие осложнений.

Интересным в обсуждаемом аспекте может быть эффект последствия диацереина, что повышает приверженность пациентов курсовой терапии и снижает экономическую нагрузку при длительном применении препарата [25–27].

Однако безопасность применения диацереина для пациентов с ОА на этапе подготовки к тотальному эндопротезированию в медицинской литературе практически не обсуждается [28]. Особый дефицит данных связан с использованием экономически доступного диацереина. Выполненное нами наблюдение за 53 пациентами с ОА коленных и тазобедренных суставов, особенно в периоды вынужденной задержки в оказании оперативной помощи в связи с эпидемиологическими ограничениями или большими экономическими нагрузками на систему здравоохранения, показало эффективность в применении диацереина у данной когорты больных с целью уменьшения выраженности болевых ощущений и снижения потребности в применении НПВП. Указанному факту придается большое

значение в комплексной длительной терапии ОА с применением диацереина [29, 30].

В нашем наблюдении, как и в имеющихся экспериментальных исследованиях, показано, что диацереин не оказывает отрицательного влияния на уровень глюкозы и при длительном применении положительно влияет на уровень гликированного гемоглобина, что особенно важно для пациентов с сахарным диабетом и метаболическим синдромом [30].

Преимущественное отличие диацереина от НПВП связано с отсутствием повреждающего влияния на почечную функцию, сниженную на фоне таких сопутствующих заболеваний, как сахарный диабет, метаболический синдром, ИБС, артериальная гипертензия [3, 11]. Указанный факт имеет важное значение в профилактике снижения качества и продолжительности жизни пациентов с комплексом коморбидных заболеваний.

Отсутствие значимых побочных реакций, хорошая переносимость и приверженность пациентов лечению ОА с использованием диацереина позволяют рекомендовать его применение у пациентов с выраженными стадиями ОА в периоде подготовки к оперативному лечению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На этапе подготовки к оперативному лечению развернутых стадий ОА коленных и тазобедренных суставов значимым является наличие выраженного болевого синдрома с высокой потребностью в применении НПВП для анальгезирующих целей. Включение в комплексную терапию диацереина позволяет отказаться от приема НПВП или значительно снизить их дозировки при сохранении анальгетического и противовоспалительного эффекта. Отсутствие значимых побочных и нежелательных явлений обеспечивает безопасность применения диацереина у пациентов с ОА и коморбидными состояниями.

Благодарность

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

Литература

1. Портянникова О.О., Цвингер С.М., Говорин А.В., Романова Е.Н. Анализ распространенности и факторов риска развития остеоартрита в популяции. Современная ревматология. 2019;13(2):105–111. [Portyannikova O.O., Tsvinger S.M., Govorin A.V., Romanova E.N. Analysis of the prevalence and risk factors of osteoarthritis in a population. *Sovremennaya revmatologiya*. 2019;13(2):105–111 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-105-111.
2. Hartvigsen J., Hancock M.J., Kongsted A. et al. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet*. 2018;391:2356–2367. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30480-X.
3. Cieza A., Causey K., Kamenov K. et al. Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease study 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2021;396(10267):2006–2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32340-0.
4. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Демина А.Б., Кричевская О.А. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):15–21. [Balabanova R.M., Dubinina T.V., Demina A.B., Krichevskaya O.A. The incidence of diseases of the musculoskeletal system in the Russian Federation in 2015–2016. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(1):15–21 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-15-21.
5. Мартынов А.И., Наумов А.В., Верткин А.Л. и др. Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике: мнение экспертов, основанное на доказательной медицине. Лечащий врач. 2015;4:39–46. [Martynov A.I., Naumov A.V., Vertkin A.L. et al. Management of patients with osteoarthritis and comorbidity in general medical practice: expert opinion based on evidence-based medicine. *Lechashchiy vrach*. 2015;4:39–46 (in Russ.)].
6. De Koning E.J., Timmermans E.J., van Schoor N.M. et al. Within — Person pain variability and mental health in older adults with osteoarthritis: an analysis across 6 European cohorts. *J Pain*. 2018;19(6):690–698. DOI: 10.1016/j.jpain.2018.02.006.

7. Neogi T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(9):1145–1153. DOI: 10.1016/j.joca.2013.03.018.
8. De Koning E.J., Timmermans E.J., van Schoor N.M. et al. Within-Person Pain Variability and Mental Health in Older Adults With Osteoarthritis: An Analysis Across 6 European Cohorts. *J Pain*. 2018;19(6):690–698. DOI: 10.1016/j.jpain.2018.02.006.
9. Altman R.D. Early management of osteoarthritis. *Am J Manag Care*. 2010;16:S41–S47.
10. Алексеева Л.И. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года. *PMЖ*. 2019;4:2–6. [Alexeeva L.I. Update of clinical guidelines for the treatment of patients with osteoarthritis 2019. *RMJ*. 2019;4:2–6 (in Russ.).]
11. Veronese N., Cereda E., Maggi S. et al. Osteoarthritis and mortality: A prospective cohort study and systematic review with meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(2):160–167. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2016.04.002.
12. Kovari E., Kaposi A., Bekes G. et al. Comorbidity clusters in generalized osteoarthritis among female patients: A cross-sectional study. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(2):183–191. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.09.001.
13. 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.
14. Pelletier J.P., Mineau F., Ranger P. et al. The increased synthesis of inducible nitric oxide inhibits IL-1ra synthesis by human articular chondrocytes: possible role in osteoarthritis cartilage degradation. *Osteoarthritis Cartilage*. 1996;4(1):77–84. DOI: 10.1016/s1063-4584(96)80009-4.
15. Van de Loo F.A., Joosten L.A., van Lent P.L. et al. Role of interleukin-1, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-6 in cartilage proteoglycan metabolism and destruction: effect of in situ blocking in murine antigen- and zymosan-induced arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38(2):164–172. DOI: 10.1002/art.1780380204.
16. De Oliveira P.G., Termini L., Durigon E.L. et al. Diacerein: A potential multi-target therapeutic drug for COVID-19. *Med Hypotheses*. 2020;144:109920. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109920.
17. Steinecker-Frohnwieser B., Kaltenecker H., Weigl L. et al. Pharmacological treatment with diacerein combined with mechanical stimulation affects the expression of growth factors in human chondrocytes. *Biochem Biophys Rep*. 2017;11:154–160. DOI: 10.1016/j.bbrep.2017.06.006.
18. Каратеев А.Е. Гликозаминогликан-пептидный комплекс при лечении остеоартрита коленного и тазобедренного суставов: из прошлого в будущее. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(1):91–96. [Karateev A.E. Glycosaminoglycan peptide complex in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip joints: from the past to the future. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(1):91–96 (in Russ.).] DOI: 10.14412/1995-4484-2020-91-96.
19. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Погожева Е.Ю. и др. Эффективность комбинированного применения гликозаминогликан-пептидного комплекса для внутримышечного введения и перорального диацереина при остеоартрите. *Терапевтический архив*. 2021;93(5):587–593. [Karateev A.E., Alekseeva L.I., Pogozheva E.Yu. et al. Efficacy of combined use of glycosaminoglycan peptide complex for intramuscular administration and oral diacerein in osteoarthritis: evaluation according to an observational multicenter clinical trial. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2021;93(5):587–593 (in Russ.).] DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200791.
20. 20012012-DIA «Открытое, рандомизированное, перекрестное исследование по изучению сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Диартрин, капсулы 50 мг, производства ЗАО «Фармацевтическое предприятие «Оболенское», Россия и Артродарин, капсулы 50 мг, производства ТРБ Химедика Интернешнл С.А., Швейцария. (Электронный ресурс.) URL: <https://clinline.ru/reestr-klinicheskikh-issledovaniy/7-04.05.2012.html> (дата обращения: 10.09.2021).
21. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И. Оценка переносимости диацереина в реальной клинической практике. Результаты исследования РОКАДА (Ретроспективная Оценка Клинических Аспектов применения Диафлекса при остеоартрозе). *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(2):169–174. [Karateev A.E., Alekseeva L.I. Estimation of diacerein tolerability in real clinical practice: Results of the RACADA (Retrospective Assessment of Clinical Aspects of using Diaflex in osteoarthritis). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(2):169–174 (in Russ.).] DOI: 10.14412/1995-4484-2015-169-174.
22. Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(11):1578–1589. DOI: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
23. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N., Emberson J. et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382(9894):769–779. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9.
24. Curtis E., Fuggle N., Shaw S. et al. Safety of cyclo-oxygenase-2 inhibitors in osteoarthritis: outcomes of a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging*. 2019;36(1):25–44. DOI: 10.1136/bmj.325.7365.619.
25. Sanchez C., Mathy-Hartert M., Deberg M.A. et al. Effects of rhein on human articular chondrocytes in alginate beads. *Biochem Pharmacol*. 2003;65(3):377–388. DOI: 10.1016/s0006-2952(02)01485-5.
26. Dougados M., Nguyen M., Berdah L. et al. for the ECHODIAN Investigators Study Group. Evaluation of the structure-modifying effects of Diacerein in hip osteoarthritis. ECHODIAN, a three-year, placebo-controlled trial. Evaluation of the Chondromodulating Effect of Diacerein in OA of the Hip. *Arthritis Rheum*. 2001;44(11):2539–2547. DOI: 10.1002/1529-0131(200111)44:11<2539::aid-art434>3.0.co;2-t.
27. Pavelka K., Trc T., Karpas K. et al. The efficacy and safety of Diacerein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: a randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled study with primary end points at two months after the end of a three month treatment period. *Arthritis Rheum*. 2007;56(1):4055–4064. DOI: 10.1002/art.23056.
28. Елисеева Л.Н., Карташова С.В., Жихарева О.А., Бледнова А.Ю. Оптимизация терапевтической подготовки больных остеоартритом к эндопротезированию суставов: результаты сравнительного исследования. *Фарматека*. 2018;s2:34–40. [Eliseeva L.N., Kartashova S.V., Zhikhareva O.A., Blednova A.Yu. Optimization of therapeutic preparation of patients with osteoarthritis for arthroplasty: results of a comparative study. *Farmateka*. 2018;s2:34–40 (in Russ.).] DOI: 10.18565/pharmateka.2018.s2.34-40.
29. Лила А.М., Мартынова Л.В., Лила В.А. Диацереин в терапии остеоартрита коленных суставов: результаты сравнительного исследования. *PMЖ*. 2016;2:70–77. [Lila A.M., Martynova L.V., Lila V.A. Diacerein in the treatment of osteoarthritis of the knee joints: results of a comparative study. *RMJ*. 2016;2:70–77 (in Russ.).]
30. Rintelen B., Neumann K., Leeb B.F. A meta-analysis of controlled clinical studies with Diacerein in the treatment osteoarthritis. *Arch Intern Med*. 2006;166(17):1899–1906. DOI: 10.1001/archinte.166.17.1899.



ВАЛЬСИРУЙ

БЕЗ ОГРАНИЧЕНИЙ



ДИАРТРИН – симптом-модифицирующее лекарственное средство с замедленным действием¹ для лечения остеоартрита коленных и тазобедренных суставов

РУ ЛП-002723, дата последнего пересмотра 22.12.2020

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Диартрин, ЛП-002723, дата последнего пересмотра 22.12.2020

М-М-DIA-2021_09-153 РЕКЛАМА

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

COVID-19 и постковидный синдром: как сохранить и восстановить здоровье?

STADA и ведущие эксперты обсудили возможности использования антиагрегантов, включая ацетилсалициловую кислоту, в качестве средств профилактики артериальных сосудистых осложнений в разные периоды COVID-19, а также после него.

Коронавирусная болезнь — 2019 (COVID-19) стала причиной самой масштабной пандемии XXI века. За все время в мире было инфицировано более 270 млн человек. На 16 декабря 2021 г., по официальным данным, в РФ выявлено 10 131 646 случаев заболевания, 294 024 человека умерли. Накопленные наблюдения показывают, что выведение вируса SARS-CoV-2 из организма не означает излечения от болезни. Долгосрочные последствия коронавирусной инфекции, или постковидный синдром (post COVID-19 condition), могут сохраняться у пациентов в течение недель и даже месяцев.

По инициативе фармацевтической компании STADA в Москве прошли мероприятия, посвященные обсуждению этой насущной темы: заседание Совета экспертов по обмену научным опытом применения антиагрегантов, включая ацетилсалициловую кислоту (АСК), в качестве профилактики артериальных сосудистых осложнений COVID-19 в разные периоды заболевания¹ (при научной и организационной поддержке ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России и Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний), а также пресс-конференция «Постковидный синдром: как сохранить и восстановить здоровье». В мероприятиях участвовали ведущие эксперты медицинского сообщества.

Известно, что COVID-19 характеризуется поражением не только дыхательного тракта, но и серьезными повреждениями сосудов и нарушениями в системе гемостаза, которые могут приводить к развитию артериальных и венозных тромбозов. Именно поэтому пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и факторами риска (сахарный диабет, артериальная гипертензия, пожилой возраст, ожирение и др.) их развития тяжелее переносят COVID-19, имеют повышенный риск осложнений и смертельного исхода. Повреждение сосудов определяет в значительной степени проявления постковидного синдрома: неврологические и когнитивные нарушения, проблемы со зрением, скелетно-мышечные боли. Более 70% перенесших COVID-19 пациентов жалуются на повышение артериального давления, тахикардию. У них сохраняется риск развития тромбозов и тромбоэмболии сосудов легких, возрастает частота нарушений коронарного кровообращения и инфаркта миокарда, возникает риск ишемического инсульта.

Хотя пандемия продолжается уже более 1,5 года, современные рекомендации по лечению коронавирусной инфекции не дают врачам ответа на все возмож-

ные вопросы в отношении использования у пациентов с ССЗ одной из основных групп лекарственных препаратов — антиагрегантов, в частности АСК. Для обсуждения этих вопросов компания STADA (как один из лидеров российского фармацевтического рынка²), которая уделяет большое внимание помощи пациентам с коронавирусной инфекцией и ее последствиями, собрала экспертов различных специальностей (терапия, кардиология и ангиология, лабораторная медицина, гематология, клиническая фармакология, реанимация и интенсивная терапия), имеющих клинический опыт лечения пациентов с COVID-19. На заседании Совета экспертов свое мнение высказали:

- ♦ Драпкина О.М., д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России;
- ♦ Бурячковская Л.И., д.б.н., в.н.с., руководитель группы механизмов тромбообразования Института экспериментальной кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России;
- ♦ Вавилова Т.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой лабораторной медицины и генетики ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, главный внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике Минздрава России;
- ♦ Карпов Ю.А., д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России;
- ♦ Ломакин Н.В., д.м.н., руководитель отделения неотложной кардиологии с блоком кардиореанимации ЦКБ с поликлиникой Управления делами Президента РФ, главный внештатный специалист-кардиолог Управления делами Президента РФ;
- ♦ Мартынов А.И., д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой внутренних болезней № 1 лечебного факультета с курсом эхокардиографии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, президент Российского научного медицинского общества терапевтов;
- ♦ Ройтман Е.В., д.б.н., профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, президент Национальной ассоциации специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии;
- ♦ Сычев Д.А., д.м.н., профессор, профессор РАН, член-корр. РАН, ректор ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

¹ Мнение участников совета экспертов может не совпадать с мнением компании STADA.

² Входит в топ-10 фармацевтических компаний в РФ по данным продаж за период январь — сентябрь 2021 г. согласно IQVIA databases. Retail, Public, DLO, RLO (excluding food supplements and diagnostic agents), TRD Prices.

В пресс-конференции, посвященной постковидному синдрому, приняли участие часть специалистов из состава Совета экспертов, а также Остроумова О.Д., д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, заместитель главного внештатного специалиста кардиолога по амбулаторной работе ДЗ Москвы.

Выводы Совета экспертов:

1. У пациентов с имеющимися ССЗ, определяющими показания к приему АСК, следует рассмотреть возможность продолжения приема препарата во время коронавирусной инфекции и после перенесенного заболевания. При этом необходимо мотивировать к приему АСК пациентов, которые перенесли инфекцию и по каким-то причинам не получают этот антиагрегант.
2. У пациентов с ССЗ, развившимися во время коронавирусной инфекции, следует руководствоваться актуальными рекомендациями научных сообществ (Клинические рекомендации «Стабильная ишемическая болезнь сердца» (2020); «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы» (2020); «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы» (2020)). При этом следует выбирать антитромботические стратегии с учетом повышенного ишемического и тромботического риска, а также межлекарственного взаимодействия. Необходимо рассматривать инфекционный процесс как дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений.
3. У стационарных пациентов использование АСК на фоне коронавирусной инфекции способствует сокращению сроков госпитализации и летальности. Может быть рассмотрен вопрос о добавлении АСК к стандартной антикоагулянтной терапии у пациентов низкого риска геморрагических осложнений при отсутствии противопоказаний³. Для решения этого вопроса целесообразно использование специальных шкал (например, HAS-BLED).
4. У амбулаторных пациентов, не получающих по той или иной причине антикоагулянты, возможно назначение АСК в минимально возможной дозе 75 мг с целью снижения риска осложнений и неблагоприятных исходов³. Необходимо тщательно взвесить соотношение пользы терапии и возможного риска геморрагических осложнений.
5. У пациентов без ССЗ, перенесших коронавирусную инфекцию и не получающих АСК, следует пересмотреть основания к назначению препарата, принимая во внимание факт перенесенного инфекционного заболевания как дополнительный фактор

сердечно-сосудистого риска³. Для расчета глобального сердечно-сосудистого риска в этом случае рекомендовано пользоваться альтернативными сердечно-сосудистыми шкалами, учитывающими протромботический и провоспалительный статус пациента (например, Reynolds Score. <http://www.reynoldsriskscore.org/>).

Был обсужден вопрос совместного применения АСК и антикоагулянтов. С целью снижения риска кровотечений рекомендовано использование минимально возможной дозы АСК (75 мг) и применение ингибиторов протонной помпы.

Повреждение вирусом кишечника может привести к нарушению всасывания лекарственных препаратов. Эксперты сошлись во мнении, что по возможности следует отдавать предпочтение препаратам, всасывающимся преимущественно в желудке, например, АСК без кишечнорастворимой оболочки.

Коронавирусная инфекция как в остром периоде заболевания, так и после него может приводить к обострению уже существующих хронических заболеваний, а также способствовать развитию новых. В связи с этим важным моментом в поддержании здоровья, в профилактике осложнений становится своевременное обращение к врачу при появлении новых симптомов после перенесенной инфекции для своевременной диагностики и начала терапии. Так как сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смертности в нашей стране, особую настороженность следует проявлять в отношении жалоб со стороны сердца — боль/жжение в груди, повышение артериального давления, учащенный пульс, сердцебиение. Прохождение углубленной диспансеризации позволяет решить проблему оперативного уточнения диагноза.

Основным результатом Совета экспертов стала резолюция, отражающая общий взгляд научного сообщества на возможность более широкого применения препаратов АСК у пациентов с коронавирусной инфекцией.

Материал подготовлен при поддержке АО «Нижфарм» (группа компаний STADA)

Полный текст резолюции опубликован в журнале «Терапия» [Резолюция Совета экспертов по обмену научным опытом применения антиагрегантов, включая ацетилсалициловую кислоту, в качестве профилактики артериальных сосудистых осложнений COVID-19 в разные периоды заболевания. Терапия. 2021;9:113–124. DOI: 10.18565/therapy.20219.113–124].

Использованы материалы:

Официальный интернет-ресурс для информирования населения по вопросам коронавируса (COVID-19) «Стопкоронавирус.рф» [<https://xn--80aesfpebagmfb1c0a.xn--plai/information/>], ссылка действительна на 20.11.2021].

Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)»: анализ 1000 пациентов. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4165. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4165.

³ Не является показанием для назначения лекарственных препаратов АСК в РФ.

Перипартальная кардиомиопатия: патогенез, клиника, диагностика, лечение, прогноз

Д.м.н. Н.Г. Веселовская^{1,2}, Д.м.н. Г.А. Чумакова^{1,2}, Д.м.н. М.Г. Николаева^{2,3},
Н.С. Горбачева², к.м.н. А.В. Отт²

¹ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН, Кемерово

²ФГБОУ ВО АГМУТ Минздрава России, Барнаул

³Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Барнаул

РЕЗЮМЕ

Перипартальная кардиомиопатия (ПКМП) — это патология миокарда с систолической дисфункцией левого желудочка и клиникой сердечной недостаточности, возникающая в конце беременности или в первые месяцы после родов у ранее здоровых женщин. Возникновение необратимых изменений в миокарде с развитием стойкой левожелудочковой недостаточности, нарушений ритма высоких градаций приводит к неблагоприятному исходу у женщин молодого возраста. Поэтому важна своевременная диагностика и лечение ПКМП, которое в большинстве случаев приводит к выздоровлению.

В последние годы изучается роль оксидативного стресса как потенцирующего фактора развития ПКМП. Доказана патогенная роль N-терминального 16кДа фрагмента пролактина, оказывающего токсическое влияние на миокард и апоптоз кардиомиоцитов. Кроме того, во время беременности плацента секретирует антиангиогенные факторы, такие как растворимый рецептор эндотелиального сосудистого фактора роста (так называемый sFlt-1), высокие концентрации которого приводят к дисфункции левого желудочка в период беременности. Патогенетическая терапия бромокриптином в ряде исследований показала улучшение сократительной функции миокарда и благоприятный исход заболевания.

Однако необходимы дополнительные исследования по изучению распространенности ПКМП в разных этнических группах и регионах, этиологии, факторов риска, оптимальной терапии, включая бромокриптин, с оценкой длительных исходов и продолжительности лечения после восстановления функции левого желудочка.

Ключевые слова: перипартальная кардиомиопатия, оксидативный стресс, сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка, кардиомиоциты, бромокриптин, беременность, пролактин, апоптоз.

Для цитирования: Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Николаева М.Г. и др. Перипартальная кардиомиопатия: патогенез, клиника, диагностика, лечение, прогноз. РМЖ. 2021;10:44–48.

ABSTRACT

Peripartum cardiomyopathy: pathogenesis, presentations, diagnosis, treatment, and prognosis

N.G. Veselovskaya^{1,2}, G.A. Chumakova^{1,2}, M.G. Nikolaeva^{2,3}, Gorbacheva², A.V. Ott²

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

²Altay State Medical University, Barnaul

³Altay Branch of the National Medical Research Center of Hematology, Barnaul

Peripartum cardiomyopathy (PPCM) is a myocardial disorder with left ventricular (LV) systolic dysfunction and clinical signs of heart failure that presents in late pregnancy through the first months after delivery in previously healthy women. An irreversible myocardial lesion with persistent LV failure and high-grade abnormal heart rhythm result in unfavorable outcomes in young women. Therefore, timely diagnosis and treatment for PPCM (that provides recovery in most cases) are essential.

In recent years, oxidative stress as a factor potentiating PPCM development has been studied. The pathogenic relevance of a 16-kDa N-terminal prolactin fragment that provides a toxic effect on myocardium and cardiomyocyte apoptosis is established. In addition, the placenta produces antiangiogenic factors during pregnancy, e.g., soluble vascular endothelial growth factor receptor (sFlt-1). Its high concentrations provoke LV dysfunction during pregnancy. Some trials demonstrate the efficacy of pathogenic therapy with bromocriptine to improve myocardial contractility and disease outcome.

However, more studies on PPCM prevalence in various ethnic groups and regions, etiology, risk factors, optimal therapy (including bromocriptine), long-term outcomes, and treatment duration after LV functional recovery.

Keywords: peripartum cardiomyopathy, oxidative stress, heart failure, left ventricular dysfunction, cardiomyocytes, bromocriptine, pregnancy, prolactin, apoptosis.

For citation: Veselovskaya N.G., Chumakova G.A., Nikolaeva M.G. et al. Peripartum cardiomyopathy: pathogenesis, presentations, diagnosis, treatment, and prognosis. RMJ. 2021;10:44–48.

ВВЕДЕНИЕ

Перипартальная кардиомиопатия (ПКМП) — это идиопатическая кардиомиопатия, протекающая с систолической дисфункцией левого желудочка и клиникой сердечной недостаточности, возникающая в конце беременности или в первые месяцы после родов у ранее здоровых женщин [1].

По определению рабочей группы по ПКМП Европейского общества кардиологов 2016 г. (Study Group on PPCM of the European Society of Cardiology (ESC)), диагностика ПКМП возможна при верификации фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <45% [2]. Во всех диагностических случаях ПКМП является диагнозом исключения. В процессе диагностики

необходимо исключить другие причины сердечной недостаточности (тромбоэмболия легочной артерии, врожденный или приобретенный порок сердца, дилатационная кардиомиопатия и т. д.) с помощью тщательного сбора анамнеза и дополнительного инструментального обследования [3].

Распространенность ПКМП значительно различается в зависимости от региональных и этнических особенностей. Точных статистических данных нет, но известно, что более часто ПКМП встречается в Нигерии и Гаити — 1 случай на 100 родов [4]. В Германии распространенность ПКМП составляет примерно 1:1000–1500 родов и сопоставима с данными из Южной Африки (1:1000) и США (1:1500) [3, 5, 6]. Уровень смертности при данной патологии колеблется от 2% до 30% [4].

К настоящему времени известны несколько факторов риска (ФР) ПКМП: экстремальный возраст матери, многоплодная беременность, экстракорпоральное оплодотворение, африканская раса, длительная токолитическая терапия, генетические факторы, дефицит питания в период беременности [7, 8].

К ФР ПКМП относят также артериальную гипертензию (АГ) в период беременности. У пациенток с ПКМП в 1,5 раза чаще встречается гестационная АГ, в 4 раза чаще — преэклампсия [9]. В экспериментальных работах на животных было показано, что в развитии ПКМП и преэклампсии важную роль играет дисбаланс ангиогенных факторов. В последнем триместре беременности плацента секретует большое количество антиангиогенных факторов, вызывающих эндотелиальную дисфункцию, вазоспазм, АГ и гипоперфузию органов. Однако не у всех пациенток с преэклампсией возникает ПКМП, вероятно, это генетическая предрасположенность [10]. В одном из исследований возникновение ПКМП ассоциировалось с наличием гестационной АГ в анамнезе, но на прогноз и восстановление систолической функции ЛЖ данный ФР не влиял [11].

Одно из крупных эпидемиологических исследований было проведено в США в период с 2004 по 2011 г. За этот период было зарегистрировано 34 219 женщин с диагнозом ПКМП в возрасте от 15 до 54 лет. Распространенность данного диагноза составила 1 случай на 968 живорожденных [5]. По данным регистра, было выявлено, что заболеваемость ПКМП увеличивалась с возрастом и была самой высокой среди женщин 40–54 лет. Наиболее часто ПКМП встречалась у афроамериканок, женщин с гипертонической болезнью, наличием эклампсии (или преэклампсии) и сахарным диабетом 2 типа [5].

К настоящему времени патогенез ПКМП до конца не изучен, было предложено несколько механизмов развития ПКМП, таких как аутоиммунная, воспалительная теория, вирусные инфекции и низкие уровни селена в крови [12]. Однако ни один из этих механизмов не нашел подтверждения.

В последние годы изучается роль оксидативного стресса как потенцирующего фактора ПКМП, одним из пусковых механизмов которого является N-терминальный 16кДа фрагмент пролактина и так называемый растворимый рецептор эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF) sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1) [13].

Роль пролактина в патогенезе ПКМП

Впервые данная теория была описана в 2007 г. В экспериментальном исследовании D. Hilfiker-Kleiner et al. [14] была показана важная роль пролактина при грудном

вскармливании на модели мышей, отмечалось возникновение токсического влияния на кардиомиоциты и образование вследствие этого дисфункции сердечной мышцы. Так, из-за оксидативного стресса, связанного с беременностью и послеродовым периодом, происходит расщепление 23 кДа молекулы пролактина с образованием 16кДа фрагмента пролактина, который обладает антиангиогенным, провоспалительным действием. Данный фрагмент пролактина вызывает апоптоз кардиомиоцитов, имея сходные свойства с такими протеолитическими ферментами, как катепсин D и матриксные металлопротеиназы (MMPs). Причем повреждение молекулы пролактина с образованием 16кДа фрагмента может быть индуцировано. Так, у пациенток с ПКМП определялись повышенные уровни циркулирующих молекул MMPs-2, а в сердечной мышце мышей с ПКМП — высокие концентрации MMPs-3 [15].

16кДа фрагмент пролактина вызывает эндотелиальную дисфункцию и экспрессию micro-RNA 146a, оказывающую токсическое влияние с повреждением миоцитов и приводящую к развитию систолической сердечной недостаточности, которая потенциально обратима [16].

Кроме того, было показано, что повышение уровня 16кДа у пациенток с ПКМП было связано с замедлением транскрипции и активации коактиватора 1-альфа-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом, гамма, (PGC-1 α), что играет существенную роль в пролиферации и защите миоцитов от гибели [17]. Рецепторы PGC- α 1 участвуют в снижении уровня антиоксидантной марганец-зависимой супероксиддисмутазы (MnSOD), это приводит к увеличению продукции активных форм кислорода, оказывающих повреждающее действие на клетки, что было продемонстрировано в экспериментальных работах на грызунах. Также было показано, что повышение уровня окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), маркера окислительного стресса и повышение активности катепсина D были связаны со снижением экспрессии PGC-1 α у пациенток с ПКМП [18]. До настоящего времени механизм, лежащий в основе снижения PGC-1 α у пациенток с ПКМП, неизвестен.

У пациенток с ПКМП в раннем послеродовом периоде определялось повышение уровня проангиогенного плацентарного фактора роста (PLGF). Была показана эффективность введения анти-PLGF-фактора как способа профилактики дисфункции миокарда [13]. Эти результаты подчеркивают необходимость дальнейшего изучения функции эндотелия и проангиогенной системы при ПКМП, поиска новых эффективных способов ее специфической профилактики и лечения.

Роль sFlt-1 в патогенезе ПКМП

Во время беременности плацента секретует антиангиогенные факторы, такие как sFlt-1. Этот фактор важен для регуляции образования кровеносных сосудов в различных тканях, в ряде исследований указывалось на его связь с развитием преэклампсии и сердечной недостаточности. Ранее было доказано, что sFlt-1 играет важную роль в патогенезе преэклампсии [19]. Продукция sFlt-1 происходит в том числе и в плаценте в III триместре беременности [13]. Было выявлено, что у мышей sFlt-1 вызывают нарушение сократимости миокарда и развитие ПКМП [18]. Причем введение бромкриптина приводило к улучшению функции миокарда. Результаты

этих исследований еще раз подтверждают важную роль пролактина и других ангиогенных факторов в патогенезе ПКМП.

Таким образом, возникающая эндотелиальная дисфункция и ангиогенный дисбаланс у пациенток в период беременности приводят к нарушению поступления кислорода в миоциты, что сопровождается метаболическими изменениями и нарушением сократительной функции миокарда. Развитие сердечной недостаточности идет главным образом двумя путями: первый путь — пролактин 16 кДа ингибирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, вызывает их апоптоз и разрывает ранее сформированные капиллярные структуры, усиливает вазоконстрикцию и ухудшает функцию кардиомиоцитов, второй путь — нарушение баланса между ангиогенным фактором sFlt-1 и проангиогенным фактором VEGF.

РОЛЬ ГЕНЕТИКИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПКМП

Известно, что около 15% пациенток с ПКМП имеют такие же мутации в генах, как при дилатационной кардиомиопатии, что подтверждает роль генетики в развитии ПКМП [15]. Ранее было описано несколько мутаций генов, таких как тяжелая цепь сердечного миозина (MYH), титин (TSN) и SCN5 [20, 21]. У большинства носителей мутации являются бессимптомными до беременности. На последних сроках беременности, во время родов и раннем послеродовом периоде возникают гемодинамические изменения (увеличение частоты сердечных сокращений, сердечного выброса, снижение общего периферического сосудистого сопротивления, перегрузка сердца объемом). Этот гемодинамический стресс может быть пусковым механизмом активации генетических поломок. Кроме того, более высокая заболеваемость в конкретных этнических группах и определенных районах мира подтверждает определенную роль генетических факторов.

Клиника и диагностика ПКМП

Течение болезни может варьировать от незначительных изменений в состоянии пациентки с неярко выраженными симптомами до крайне тяжелых форм с клиникой кардиогенного шока [22]. Очень часто к концу беременности и в раннем послеродовом периоде даже здоровые женщины начинают предъявлять жалобы на общий дискомфорт, слабость, астению, одышку, отечный синдром, связанный с общей задержкой жидкости. Необходимо дифференцировать жалобы на патологическую одышку с явлениями ортопноэ и гипотонией. В ряде случаев ПКМП дебютирует кардиогенным шоком и отеком легких [22]. Во всех случаях возникновения ПКМП крайне важной является ранняя диагностика, которая позволит своевременно начать правильное лечение [23]. Клиника ПКМП — это клиника дебюта хронической сердечной недостаточности (ХСН), которую необходимо уметь дифференцировать при обращении пациентки в последнем триместре беременности и в ранний послеродовой период. Пациентки предъявляют жалобы на выраженную немотивированную слабость, головокружение, тяжесть и вздутие живота, отеки нижних конечностей. В одном из исследований было показано, что из 262 пациенток, обратившихся с жалобами на одышку в период беременности, только в 4% случаев это было связано

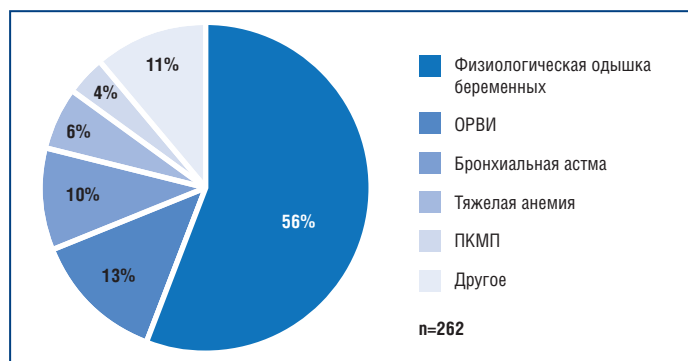


Рис. 1. Этиология одышки у женщин в период беременности [24]

с дебютом ПКМП, в 96% случаев одышка была обусловлена физиологическими изменениями в системе дыхания беременной, респираторной инфекцией, тяжелой анемией (рис. 1) [24].

При осмотре должны обращать на себя внимание такие симптомы, как влажные хрипы в легких, периферические отеки, увеличение печени, набухшие яремные вены [23].

При подозрении на ПКМП необходимо в кратчайшие сроки определить уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) или неактивного фрагмента — N-терминального промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [25]. Повышенные уровни BNP не всегда являются патогномоничным фактором ПКМП, его нормальные значения позволяют быстро исключить острую сердечную недостаточность. Также необходимо выполнить трансторакально эхокардиографию (ЭхоКГ), которая доступна и информативна для диагностики дисфункции миокарда. Определение снижения ФВ ЛЖ <45% позволит быстро поставить диагноз.

Для диагностики ПКМП в рутинной клинической практике МРТ не используется, так как отсутствуют патогномоничные признаки. Но возможности МРТ для оценки состояния ткани миокарда и систолической функции в рамках дифференциальной диагностики миокардита или ишемического повреждения сердца являются востребованными. Коронарная ангиография может быть проведена только в случае подозрения на наличие коронарного атеросклероза у пациенток с наличием ФР ИБС (возраст, АГ, курение, ожирение, отягощенная наследственность и т. д.) [22]. Использование эндомиокардиальной биопсии миокарда также не рекомендовано в связи с отсутствием данных о дальнейшей тактике лечения при получении результатов биопсии в период беременности [26].

Лечение ПКМП

Терапия ПКМП — это в первую очередь терапия синдрома ХСН согласно современным рекомендациям ESC (2016) и рабочей группы по ПКМП [27]. Пациентки с клиникой острой сердечной недостаточности (систолическое артериальное давление (САД) <90 мм рт. ст., SpO₂ <90% или повышение уровня лактата в крови >2,0 мм/л) должны быть немедленно госпитализированы в палату интенсивной терапии специализированного центра. При САД >110 мм рт. ст. для снижения постнагрузки во время беременности предпочтительно введение гидралазина. При нестабильной гемодинамике рекомендована инотропная поддержка и/или вазопрессоры, однако было показано, что катехоламины

(особенно добутамин) отрицательно влияли на прогноз при ПКМП, поэтому их назначения необходимо избегать, когда это возможно [27]. В случае критической сердечной недостаточности у пациенток с ПКМП предпочтение должно быть отдано внутривенному введению левосимендана [28]. При отсутствии эффекта от консервативного лечения нужно рассмотреть методы экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), механической поддержки ЛЖ. Одновременно должен решаться вопрос о досрочном родоразрешении абдоминальным путем в любом сроке дебюта заболевания.

При стабилизации состояния пациентки и после родоразрешения должна быть продолжена терапия ХСН, которая включает назначение β -адреноблокаторов, блокаторов РААС, при наличии задержки жидкости — диуретиков [29].

Кроме того, в лечении ПКМП, помимо стандартной терапии ХСН, применяется бромокриптин, который назначают, преследуя несколько целей: во-первых, исключение лактации, во-вторых, необходимость ингибирования высвобождения пролактина в рамках патогенетической терапии ПКМП.

Бромокриптин для лечения ПКМП был внедрен в клиническую практику после проведения ряда экспериментальных работ, доказавших пользу препарата при этой патологии [4, 7]. В одном из исследований был выполнен сравнительный анализ 2 групп пациенток с ПКМП, принимающих бромокриптин, причем группа плацебо не была допущена к исследованию локальным этическим комитетом из-за явно положительных эффектов бромокриптина при данной патологии в ряде ранее проведенных работ [30]. В данное исследование было включено 63 пациентки с ПКМП и ФВ ЛЖ <35%, которые были разделены на 2 группы: получавшие бромокриптин 2,5 мг 1 р/сут в течение 7 дней; получавшие бромокриптин 2,5 мг 2 р/сут в течение 14 дней, затем 2,5 мг 1 р/сут в течение еще 42 дней.

В исследовании было выявлено, что ФВ ЛЖ в группе женщин, получавших терапию бромокриптином длительно, была на 3% выше в период наблюдения, чем в группе женщин, получавших терапию бромокриптином краткосрочно. При субанализе группы женщин, имевших более тяжелое поражение миокарда (ФВ ЛЖ <30%), различия были более выраженными и составили 6%. В данном исследовании не было смертельных исходов и необходимости имплантации вспомогательных устройств. Применение бромокриптина не сопровождалось какими-либо неблагоприятными явлениями [30].

Известно, что в 50% случаев при ПКМП встречается внутрисердечный тромбоз, что сопровождается высоким риском тромбоэмболических осложнений. Беременность и ранний послеродовой период ассоциируются с явлениями гиперкоагуляции вследствие повышенного уровня прокоагулянтных факторов свертывания крови. При ПКМП снижение сократимости ЛЖ является мощным ФР, приводящим к возникновению тромба на фоне существующей гиперкоагуляции [32]. В литературе описаны ряд случаев внутрисердечного тромбоза при ПКМП (рис. 2) [31]. Кроме стандартной терапии ХСН и лечения бромокриптином необходимо назначение антикоагулянтов с целью профилактики тромбоэмболических осложнений [28].

На основании исследований, доказавших эффективность и безопасность применения бромокриптина в лечении ПКМП, в США в систему здравоохранения была

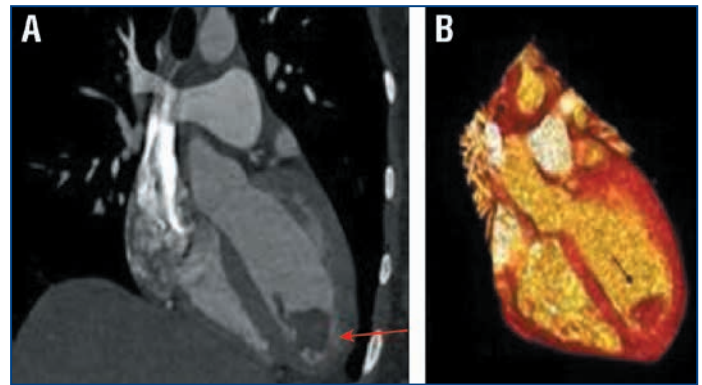


Рис. 2. Пациентка, 25 лет, с ПКМП и тромбозом полости левого желудочка; двухмерный (А) и трехмерный (В) режимы МРТ [31]



Рис. 3. BOARD-терапия ПКМП [28]

внедрена схема BOARD (рис. 3) [28]. Схема включает 5 пунктов: терапия бромокриптином, пероральные препараты для терапии ХСН в максимально переносимых дозировках, антикоагулянтная терапия, вазодилаторы при АД >110 мм рт. ст. с целью снижения постнагрузки, диуретики при задержке жидкости [33, 34].

У пациенток с ПКМП и ФВ ЛЖ <35% часто встречаются желудочковые нарушения ритма высоких градаций, которые являются причиной неблагоприятного прогноза и внезапной сердечной смерти [35]. В одном из исследований, проведенном в Германии, 12% пациенток имели желудочковые нарушения ритма [36]. У большинства пациенток с ПКМП в течение 3–6 мес. после родоразрешения происходит восстановление ФВ ЛЖ и снижается риск внезапной смерти, поэтому имплантация постоянного кардиовертера-дефибриллятора (КВД) нецелесообразна. В этих случаях с целью профилактики внезапной смерти используют временное устройство в виде переносного КВД [37, 38]. Когда не происходит восстановления ФВ ЛЖ >35%, несмотря на адекватную лекарственную терапию или в случае рецидивирующей желудочковой тахикардии, показана имплантация КВД и, при наличии показаний, ресинхронизирующая терапия [38].

Прогноз

Несмотря на то, что пациентки с ПКМП могут иметь разное клиническое течение заболевания, в большинстве случаев прогноз благоприятный. В 50% случаев происходит восста-

новление функции ЛЖ с достижением ФВ ЛЖ >55% и стабилизации ХСН на уровне I функционального класса (ФК) по NYHA, в 35–40% случаев — частичное восстановление с увеличением ФВ ЛЖ на 10% [7]. В оставшихся 10–15% случаев не происходит восстановление функции ЛЖ, сохраняется III–IV ФК ХСН по NYHA, что требует имплантации вспомогательных устройств ЛЖ и/или трансплантации сердца.

В исследовании IPAC (Investigations of Pregnancy-Associated Cardiomyopathy) были выявлены неблагоприятные ЭхоКГ-признаки, связанные с плохим прогнозом, к которым были отнесены ФВ ЛЖ <30% и конечный диастолический размер ЛЖ >60 мм [6].

После перенесенной ПКМП риск возникновения декомпенсации ХСН в последующую беременность очень высокий. Таким образом, всем пациенткам рекомендуется использовать безопасную контрацепцию и не планировать следующую беременность ввиду высокого риска осложнений [39]. В одном из исследований было показано, что назначение бромкриптина женщинам, перенесшим ранее ПКМП, с профилактической целью в период подготовки к следующей беременности приводило к лучшему прогнозу данной беременности, чем в группе не получающих с целью подготовки бромкриптин [33]. Поэтому в настоящее время рабочая группа по ПКМП Европейского общества кардиологов рекомендует принимать бромкриптин женщинам в период подготовки к беременности, если предыдущая беременность осложнилась ПКМП [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ПКМП — редкое и потенциально опасное для жизни матери и ребенка заболевание. В связи с этим необходима ранняя диагностика на основе оценки ЭхоКГ и уровня натрийуретического пептида у пациенток, предъявляющих жалобы на одышку, слабость, гипотонию на последних сроках беременности и в послеродовом периоде. Госпитализация данных пациенток должна проводиться в специализированный центр, имеющий опыт ведения и лечения ПКМП. При верификации диагноза может быть использована схема BOARD-терапии, которая помимо стандартной терапии ХСН включает назначение бромкриптина, антикоагулянтов, вазодилататоров и, при необходимости, диуретиков.

Несмотря на это, необходимы дополнительные исследования по изучению распространенности ПКМП в разных этнических группах и регионах, этиологии, ФР, оптимальной терапии, включая бромкриптин, с оценкой длительных исходов и продолжительности лечения после восстановления функции ЛЖ.

Литература

- Davis M.B., Arany Z., McNamara D.M. et al. Peripartum Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(2):207–221. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.11.014.
- Bauersachs J., Arrigo M., Hilfiker-Kleiner D. et al. Current management of patients with severe acute peripartum cardiomyopathy: practical guidance from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2016;1096–1105. DOI: 10.1002/ehf.586.
- Hilfiker-Kleiner D., Haghikia A., Nonhoff J. et al. Peripartum cardiomyopathy: current management and future perspectives. *Eur Heart J.* 2015;1090–1097. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv009.
- Sliwa K., Hilfiker-Kleiner D., Petrie M.C. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2010;767–778. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq120.

- Kolte D., Khera S., Aronow W.S. Temporal Trends in Incidence and Outcomes of Peripartum Cardiomyopathy in the United States: A Nationwide Population-Based Study. *J Am Heart Assoc.* 2014;4(3):e001056. DOI: 10.1161/JAHA.114.001056.
- McNamara D.M., Elkayam U., Alharethi R. et al. Clinical outcomes for peripartum cardiomyopathy in North America: results of the IPAC Study (Investigations of Pregnancy-Associated Cardiomyopathy). *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(8):905–914. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.06.1309.
- Haghikia A., Podewski E., Libhaber E. et al. Phenotyping and outcome on contemporary management in a German cohort of patients with peripartum cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol.* 2013;108(4):366. DOI: 10.1007/s00395-013-0366-9.
- Sliwa K., Mebazaa A., Hilfiker-Kleiner D. et al. Clinical characteristics of patients from the worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (PPCM): EURObservational Research Programme in conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on PPCM. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(9):1131–1141. DOI: 10.1002/ehf.780.
- Rana K.F., Saeed A., Shamim S.A. et al. The Association between Hypertensive Disorders of Pregnancy and Peripartum Cardiomyopathy. *Cureus.* 2019;8(11(10)):e5867. DOI: 10.7759/cureus.5867.
- Behrens I., Basit S., Lykke J.A., Ranthe M.F. Hypertensive disorders of pregnancy and peripartum cardiomyopathy: A nationwide cohort study. *PLoS One.* 2019;20(14(2)):e0211857. DOI: 10.1371/journal.pone.0211857.
- Lewey J., Levine L.D., Elovitz M.A. et al. Importance of Early Diagnosis in Peripartum Cardiomyopathy. *Hypertension.* 2020;75(1):91–97. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13291.
- Hilfiker-Kleiner D., Sliwa K. Pathophysiology and epidemiology of peripartum cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11:364–370. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.37.
- Mebazaa A., Seronde M.F., Gayat E. et al. Imbalanced angiogenesis in peripartum cardiomyopathy—diagnostic value of placenta growth factor. *Circ J.* 2017;81(11):1654–1661. DOI: 10.1253/circj.CJ-16-1193.
- Hilfiker-Kleiner D., Kaminski K., Podewski E. et al. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell.* 2007;128(3):589–600. DOI: 10.1016/j.cell.2006.12.036.
- Macotela Y., Aguilar M.B., Guzman-Morales J et al. Matrix metalloproteinases from chondrocytes generate an antiangiogenic 16 kDa prolactin. *J Cell Sci.* 2006;119(Pt 9):1790–1800. DOI: 10.1242/jcs.02887.
- Halkein J., Tabruyn S.P., Ricke-Hoch M. et al. MicroRNA-146a is a therapeutic target and biomarker for peripartum cardiomyopathy. *J Clin Invest.* 2013;123(5):2143–2154. DOI: 10.1172/JCI64365.
- Rowe G.C., Jiang A., Arany Z. PGC-1 coactivators in cardiac development and disease. *Circ Res.* 2010;107(7):825–838. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223818.
- Patten I.S., Rana S., Shahul S. et al. Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. *Nature.* 2012;485(7398):333–338. DOI: 10.1038/nature11040.
- Levine R.J., Maynard S.E., Qian C. et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004;350(7):672–683. DOI: 10.1056/NEJMoa031884.
- Ware J.S., Li J., Mazaika E. et al. Shared genetic predisposition in peripartum and dilated cardiomyopathies. *N Engl J Med.* 2016;374(3):233–241. DOI: 10.1056/NEJMoa1505517.
- Lee Y.Z.J., Judge D.P. The role of genetics in peripartum cardiomyopathy. *J Cardiovasc Transl Res.* 2017;10(5–6):437–445. DOI: 10.1007/s12265-017-9764-y.
- Bauersachs J., Arrigo M., Hilfiker-Kleiner D. et al. Current management of patients with severe acute peripartum cardiomyopathy: practical guidance from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(9):1096–1105. DOI: 10.1002/ehf.586.
- Bauersachs J., Koenig T. Devil in disguise: hints and pitfalls in diagnosis of peripartum cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2018;11(4):e004620. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004620.
- Wang W.-W., Wang Yu. Peripartum women with dyspnea in the emergency department: Is it peripartum cardiomyopathy? *Medicine (Baltimore).* 2018;97(31):e11516. DOI: 10.1097/MD.00000000000011516.
- Haghikia A., Podewski E., Libhaber E. et al. Phenotyping and outcome on contemporary management in a German cohort of patients with peripartum cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol.* 2013;108(4):366. DOI: 10.1007/s00395-013-0366-9.
- Hilfiker-Kleiner D., Haghikia A., Nonhoff J. et al. Peripartum cardiomyopathy: current management and future perspectives. *Eur Heart J.* 2015;36(18):1090–1097. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv009.
- Stapel B., Kohlhaas M., Ricke-Hoch M. et al. Low STAT3 expression sensitizes to toxic effects of beta-adrenergic receptor stimulation in peripartum cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2017;38(5):349–361. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw086.
- Labbene I., Arrigo M., Tavares M. et al. Decongestive effects of levosimendan in cardiogenic shock induced by postpartum cardiomyopathy. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2017;36(1):39–42. DOI: 10.1016/j.accp.2016.02.009.
- Regitz-Zagrosek V., Roos-Hesselink J.W., Bauersachs J., Blomström-Lundqvist C. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(34):3165–3241. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy340.
- Hilfiker-Kleiner D., Haghikia A., Berliner D. et al. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicentre randomized study. *Eur Heart J.* 2017;2671–2679. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx355.

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

КАРДИОМАГНИЛ

НАДЕЖНЫЙ ПОМОЩНИК В ЗАЩИТЕ ВАШИХ ПАЦИЕНТОВ ОТ ТРОМБОЗОВ И ИНФАРКТОВ¹

ТЕПЕРЬ
В НОВОЙ
УПАКОВКЕ



Длительный ежедневный прием ацетилсалициловой кислоты 75 мг — доказанная профилактика сердечно-сосудистых осложнений²

Кардиомагнил 75 мг — благоприятный профиль безопасности за счет оптимальной дозы ацетилсалициловой кислоты³

Защита желудка благодаря антациду в составе¹

Адаптировано из материалов:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кардиомагнил. РУ П № 013875/01 от 25.12.07.
2. Консенсус экспертов по анти тромботическим препаратам. Британский медицинский журнал. 2002; 324: 71–86.
3. Серебряный В. и соавт. Американский гематологический журнал. 2004; 75: 40–47.

Сокращенная информация по применению. Торговое название: Кардиомагнил®. МНН: ацетилсалициловая кислота (АСК) + магния гидроксид. Лек. форма и дозировка: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг + 15,2 мг, 150 мг + 30,39 мг. Показания к применению: нестабильная стенокардия и стабильная стенокардия; профилактика повторного инфаркта миокарда; профилактика повторной ТИА и повторного ишемического инсульта у пациентов, ранее перенесших нарушение мозгового кровообращения; профилактика тромботических осложнений после операций и инвазивных вмешательств на сосудах. Противопоказания: повышенная чувствительность к АСК, вспомогательным веществам препарата и другим НПВП; кровоизлияние в головной мозг; склонность к кровотечению (недостаточность витамина К, тромбоцитопения, геморрагический диатез); бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и НПВП; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости АСК или других НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта (в фазе обострения); желудочно-кишечное кровотечение; тяжелое нарушение функции печени; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин); ХСН III-IV ФК по классификации NYHA; беременность (I триместр, в сроке более 20 недель); период грудного вскармливания; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; одновременный прием с метотрексатом (>15 мг в неделю); детский возраст до 18 лет. Способ применения и дозы: внутрь. 1 таблетка Кардиомагнила, содержащего АСК в дозе 75–150 мг, 1 раз в сутки. Побочное действие: головокружение, шум в ушах, носовое кровотечение, ринит, диспепсия, боль со стороны ЖКТ и в животе, желудочно-кишечное воспаление, кровотечения из ЖКТ, кожная сыпь, кожный зуд, кровотечения из мочеполовых путей и др. С осторожностью: при подагре, гиперурикемии, наличии в анамнезе язвенных поражений ЖКТ или желудочно-кишечных кровотечений, нарушении функции печени, нарушении функции почек, бронхиальной астме, сенной лихорадке, полипозе носа, во II триместре беременности до 20 недель и др. Условия хранения: в защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: отпускают без рецепта. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

На правах рекламы

101029, дата выпуска: декабрь 2021

АО «НИХФАРМ», 603950, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7. Тел. +7 831 278 80 88, +7 800 250 50 00. E-mail: med@stada.ru

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

STADA

Диабетическая невропатия — междисциплинарная проблема в клинической практике

Профессор Е.В. Екушева^{1,2}

¹Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва

²ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород

РЕЗЮМЕ

Диабетическая невропатия является одним из наиболее значимых и частых осложнений сахарного диабета (СД), приводящих к нарушению трудоспособности, выраженной дезадаптации, ранней инвалидизации и смерти. Диабетическая невропатия представляет собой комплекс полиморфных клинических и субклинических синдромов, характеризующихся диффузным или очаговым поражением волокон периферической и/или автономной нервной системы в результате метаболических, сосудистых и других нарушений, сопутствующих СД, и имеет характерные проявления и течение. В статье рассмотрены клинические признаки и варианты течения диабетической невропатии, обсуждаются вопросы диагностики и терапии пациентов с данным заболеванием. На сегодняшний день единственным лекарственным средством с доказанной эффективностью для патогенетической терапии диабетической невропатии является тиоктовая кислота (α -липоевая кислота), которая служит мощным эндогенным антиоксидантом и кофактором важнейших митохондриальных ферментных комплексов, участвующих в процессах окислительного метаболизма. Представлен обзор исследований, результаты которых свидетельствуют об эффективности тиоктовой кислоты, также описан собственный клинический опыт применения тиоктовой кислоты у пациента с диабетической невропатией. Подчеркивается важность ранней диагностики диабетической невропатии и своевременной комплексной терапии, включающей препараты тиоктовой кислоты, что позволит значимо повлиять на выраженность и дальнейшее прогрессирование патологического процесса у пациентов с СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая невропатия, диабетическая полиневропатия, невропатическая боль, α -липоевая кислота, тиоктовая кислота.

Для цитирования: Екушева Е.В. Диабетическая невропатия — междисциплинарная проблема в клинической практике. РМЖ. 2021;10:50–55.

ABSTRACT

Diabetic neuropathy: interdisciplinary problem in clinical practice

E.V. Ekusheva^{1,2}

¹Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russian Federation, Moscow

²Belgorod State University, Belgorod

Diabetic neuropathy is one of the most significant and common complications of diabetes mellitus (DM), leading to impairment, severe maladaptation, early disability and death. Diabetic neuropathy is a complex of polymorphic clinical and subclinical syndromes characterized by diffuse or focal lesion of the fibers in the peripheral and/or autonomous nervous system (as a result of metabolic, vascular and other disorders associated with DM) and has characteristic manifestations and course. The article discusses the clinical signs and variants of diabetic neuropathy course, and the issues of diagnosis and therapy of patients with this disease. To date, the only drug with proven efficacy for pathogenetic therapy of diabetic neuropathy is thioctic acid (α -lipoic acid), which serves as a powerful endogenous antioxidant and cofactor of the most important mitochondrial enzyme complexes involved in the oxidative metabolism processes. The article presents the review of studies, the results of which indicate the efficacy of thioctic acid, and also describes own clinical experience of thioctic acid use in patients with diabetic neuropathy. The importance of early diagnosis of diabetic neuropathy and timely complex therapy, including thioctic acid preparations, is emphasized, as it will significantly affect the severity and further progression of the pathological process in patient with DM.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic neuropathy, diabetic polyneuropathy, neuropathic pain, α -lipoic acid, thioctic acid.

For citation: Ekusheva E.V. Diabetic neuropathy: interdisciplinary problem in clinical practice. RMJ. 2021;10:50–55.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является хроническим прогрессирующим заболеванием и ярким примером междисциплинарной проблемы. Заболевание характеризуется широкой палитрой разнообразных патологических процессов в системах и органах в результате нарушения ме-

таболизма, обусловленного гипергликемией. У пациента с СД 2 типа увеличен риск развития сопутствующих заболеваний, поскольку его организм более восприимчив к воздействию разнообразных патогенных факторов, а течение самих болезней — более тяжелое, с менее благоприятными исходами. В частности, продемонстрирована связь СД

2 типа и риска развития новой коронавирусной инфекции (COVID-19), отличающейся более тяжелым течением и увеличением числа летальных исходов [1].

Распространенность СД в популяции достигает 10%, значительно увеличиваясь с возрастом [2], а учет нарушений углеводного обмена, или состояния предиабета, в 5 раз превышает представленность СД, способствуя дальнейшему росту заболеваемости [3]. Согласно результатам проведенного в РФ исследования NATION более половины пациентов с СД 2 типа не знают о наличии болезни [3]. В 2019 г. установленный диагноз «сахарный диабет 2 типа» имело 463 млн пациентов [4], при этом, согласно прогнозам экспертов Международной диабетической ассоциации (International Diabetic Federation, IDF), их число к 2040 г. достигнет 642 млн [5].

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕВРОПАТИЯ

Диабетическая невропатия представляет собой комплекс полиморфных клинических и субклинических синдромов, характеризующихся диффузным или очаговым поражением волокон периферической и/или автономной нервной системы в результате метаболических, сосудистых и других нарушений, сопутствующих СД. Диабетическая невропатия имеет характерные проявления и течение [6]. Диабетическая невропатия наряду с нефропатией и ретинопатией представляет собой одно из наиболее значимых осложнений диабета, которое приводит к нарушению трудоспособности, выраженной дезадаптации, ранней инвалидизации и смерти этих пациентов. В ряде исследований показано [2, 6, 7], что в зависимости от используемых у пациентов с СД критериев диагностики и методологии обследования частота диабетических невропатий варьирует в широких пределах — от 25% до 90%, причем эти показатели существенно возрастают по мере увеличения длительности и степени тяжести заболевания, возраста и выраженности гипергликемии у пациентов с СД 1 и 2 типа. Нередко диабетическая невропатия развивается за несколько лет до клинической манифестации СД, и на момент установления этого диагноза разнообразные проявления поражения нервной системы наблюдаются уже у четверти пациентов.

Сахарный диабет приводит к развитию широкого спектра поражений периферической нервной системы (табл. 1), среди которых самым частым вариантом является *дистальная симметричная сенсомоторная полиневропатия*, распространенность которой во всем мире, согласно оценке экспертов ассоциации IDF, уже в 2015 г. достигала 30–40 млн человек [5]. Ее характерными клиническими особенностями являются чувствительные, вегетативно-трофические и двигательные нарушения, главным образом в нижних конечностях, причем именно сенсорные расстройства в виде невропатической боли, онемения и разнообразных парестезий являются доминирующими. Это связано с более ранним поражением тонких миелинизированных и немиелинизированных волокон, преимущественно аксональным поражением и значительно более поздним и менее выраженным поражением крупных миелинизированных волокон [7, 8]. Выраженность сенсорных расстройств может быть как минимальной (обнаруживаться лишь при дополнительном обследовании больных), так и достигать степе-

Таблица 1. Классификация диабетических невропатий [с изм., 8]

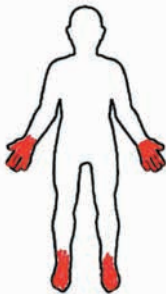

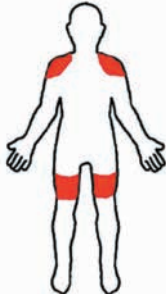
Генерализованные/ диффузные невропатии	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Дистальная симметричная полиневропатия</i> (с преимущественным поражением тонких волокон, толстых волокон или смешанным поражением) • <i>Автономная (вегетативная) невропатия</i>
Мононевропатии / множественный мононеврит (атипичные формы)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Изолированное поражение</i> черепно-мозговых или периферических нервов конечностей • <i>Множественный мононеврит</i>
Радикулопатии или полирадикулопатии (атипичные формы)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Радикулоплексоневропатия</i> (пояснично-крестцовая полирадикулопатия, проксимальная моторная амиотрофия и др.) • <i>Торакальная радикулопатия</i>

ни тяжелых нарушений, сочетающихся с двигательным дефицитом. Наблюдаются как безболевого вариант с минимальной клинической симптоматикой и постепенным развитием сенсомоторного дефицита, так и болевая форма диабетической невропатии, нередко сочетающаяся с дисфункцией вегетативной нервной системы, течением которой может быть острым или хроническим, с чередованием периодов ремиссии и обострений. Как правило, диабетическая невропатия отражает длительность, тяжесть СД и выраженность имеющейся у пациента гипергликемии, вместе с тем она может быть и первым проявлением скрыто протекающего заболевания или наблюдаться даже при легкой гипергликемии [8].

Как и сам СД, диабетическая невропатия достаточно разнообразна в своих клинических проявлениях, зависящих у каждого конкретного пациента от того, какие периферические волокна поражаются в большей степени (табл. 2), при этом чаще всего наблюдается смешанный вариант с вовлечением в разной степени выраженности толстых миелинизированных А-дельта волокон и тонких немиелинизированных С-волокон [7]. Следует отметить, что мозаичность поражения периферических нервов в дебюте диабетической невропатии с преобладанием некоторых из них нередко ошибочно трактуется как мононевропатия. При клинической диагностике необходимо проанализировать, какие симптомы наблюдаются (двигательные, чувствительные или вегетативные); какой клинический паттерн («рисунок») у исследуемого пациента (дистальные/проксимальные, симметричные/асимметричные нарушения, в верхних и/или нижних конечностях), как быстро развивались данные расстройства.

Отдельного внимания заслуживает *диабетическая автономная (вегетативная) невропатия (ДАН)*, связанная с поражением периферического и/или центрального отделов вегетативной нервной системы, поскольку ее наличие значимо влияет на течение СД и структуру смертности при этом заболевании. Частота развития ДАН достигает 40%, прогрессивно увеличиваясь до 65% у пациентов с возрастом, при плохом гликемическом контроле и наличии СД более 10 лет [9]. Это осложнение относится к числу наименее изученных и редко диагностируемых при СД, несмотря на весомую представленность ДАН (при СД 1 типа — у 25% пациентов, при СД 2 типа — у 34% пациентов), существенное негативное влияние на качество их жизни и степень дезадаптации [10]. В частности, кардиальная автономная невропатия играет ключевую роль в клинике

Таблица 2. Особенности некоторых форм диабетической полиневропатии [с изм., 7–10]

Клинические и нейрофизиологические изменения	Невропатия толстых волокон	Невропатия тонких волокон	Проксимальная моторная невропатия
Невропатический болевой синдром	Глубинные боли	Жжение, прострелы, как «удар током», жгучие боли, спонтанные боли, поверхностные боли	Есть
Чувствительные нарушения	Онемение, гипестезия, нарушение глубокой и вибрационной чувствительности, сенситивная атакия	Парестезии, гипералгезия, аллодиния, снижение температурной и болевой чувствительности	Нет
Вегетативные нарушения	Нет	Нарушение потоотделения, сухость слизистых оболочек, нечеткость зрения, нарушение аккомодации, запоры/диарея, нарушение мочеиспускания, эректильная дисфункция	Нет
Двигательные нарушения	Слабость, снижение/выпадение рефлексов	Нет	Проксимальная (чаще асимметричная) слабость в конечностях, проксимальная гипотрофия (например, четырехглавой мышцы), выпадение коленных рефлексов, ахилловы рефлексы могут быть сохраненными
Клинический рисунок/паттерн			
Электронейромиография	Снижение скорости проведения возбуждения по двигательным и/или чувствительным нервам	Нормальная скорость проведения возбуждения по нерву	Снижение скорости проведения возбуждения по двигательным нервам

и прогнозе заболевания как важнейший неблагоприятный фактор развития СД, особенно у пациентов пожилого возраста [11, 12]. ДАН может протекать субклинически или проявляться широким спектром полиморфных симптомов с изолированным нарушением функции отдельных органов и систем, а также встречаться в различных сочетаниях в практике врачей многих специальностей.

Среди *ведущих патогенетических механизмов* развития диабетической невропатии выделяют: микроангиопатию, приводящую к эндотелиальной дисфункции и ишемическому повреждению нервных волокон, метаболические расстройства в нейрональных и шванновских клетках на фоне дефицита миоинозитола и накопления нейротоксичного сорбитола [6] и митохондриальную дисфункцию с последующим развитием необратимых повреждений нейронов [8]. Другими механизмами патологического процесса являются оксидативный стресс, гипертриглицеридемия, а также генетические и иммунные факторы, которые могут сочетаться друг с другом [6, 7].

Каждому пациенту с СД, независимо от наличия характерных жалоб, необходимо ежегодно проводить *диагностический скрининг* диабетической невропатии, включающий анализ анамнестических данных, полноценный неврологический осмотр с тестированием болевой, вибрационной и температурной чувствительности с помощью камертона с частотой 128 Гц и монофиламента массой 10 г, а также

с осмотром стоп, поскольку раннее выявление и своевременная адекватная терапия позволят уменьшить риск тяжелых осложнений. Тщательное лабораторное обследование является важным этапом ведения больных с СД и позволяет динамически наблюдать за уровнем глюкозы в крови и исключать иные дисметаболические или токсические состояния или заболевания, своевременное выявление и коррекция которых могут привести к существенному регрессу или значительному уменьшению выраженности поражения периферической нервной системы.

С целью выявления вегетативной недостаточности, в том числе субклинической, применяют 5 тестов для диагностики патологии сердечно-сосудистой системы (для исследования, в частности кардиоваскулярных рефлексов) [13]. Это тесты Вальсальвы, Шеллонга (ортостатическая проба), проба с изометрической нагрузкой, «30:15» и изменение частоты сердечных сокращений при глубоком медленном дыхании (6 раз в 1 мин). Использование данных тестов в клинической практике считается достаточным для обнаружения раннего субклинического вегетативного поражения. Они предложены как стандарт для диагностики ДАН.

Подходы к терапии диабетической невропатии

Стратегические направления терапии пациентов с СД заключаются в лечении основного заболевания, вклю-

чая строгий гликемический контроль, а также коморбидных заболеваний, коррекции имеющихся факторов риска и соблюдения поведенческих рекомендаций; применении лекарственных средств, влияющих на различные звенья патогенеза, при необходимости — симптоматической терапии [14–16].

В настоящее время не существует лекарственных средств или методов терапии, которые могли бы предотвратить развитие диабетической невропатии. При этом основным условием стабилизации и регресса проявлений поражения периферической нервной системы является нормализация уровня сахара в крови, при этом показатель гликированного гемоглобина (HbA1c) должен быть менее 7% [3]. В частности, в широкомасштабном исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study — Британское проспективное исследование сахарного диабета) с участием более 5 тыс. больных СД 2 типа, уровень глюкозы которых поддерживался на уровне ниже 6 ммоль/л, было показано, что частота развития диабетической невропатии к концу 9-го года исследования была на 16% ниже, к концу 15-го года — на 40% ниже, чем в группе пациентов с уровнем глюкозы на более высоком уровне (≤ 15 ммоль/л) [17]. Особенно важно в этой связи выявлять пациентов с предиабетом и поражением нервных волокон, поскольку ранняя коррекция может быть наиболее эффективной для данной группы больных.

Важным патогенетическим направлением терапии диабетической невропатии является восстановление функциональной активности и анатомической целостности нервного волокна, что напрямую влияет на улучшение проведения нервного импульса, снижая таким образом выраженность симптомов и предотвращая прогрессирование невропатии. Среди препаратов, воздействующих на основные звенья патогенеза диабетической невропатии, тиоктовая, или α -липоевая, кислота является единственным лекарственным средством с подтвержденной эффективностью в многочисленных экспериментальных и клинических рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях с уровнем рекомендаций класса А [18–25]. Крайне важно начинать применение тиоктовой кислоты у пациентов с СД как можно раньше, что позволит уменьшить выраженность основных симптомов заболевания и замедлить прогрессирование поражения периферических нервов.

Известно, что тиоктовая кислота является мощным эндогенным антиоксидантом и кофактором важнейших митохондриальных ферментных комплексов, участвующих в процессах окислительного метаболизма нормально функционирующей клетки [7, 26]. В настоящее время убедительно показан большой спектр мультимодальных механизмов влияния тиоктовой кислоты: прямое влияние на метаболизм глюкозы и липидов (посредством активации переносчиков глюкозы типа 1 и 4 в инсулинозависимых тканях фосфорилирование тирозиновых остатков инсулиновых рецепторов); антиоксидантное действие (элиминация и снижение продукции свободных радикалов, регенерация эндогенных антиоксидантов — глутатиона, витаминов Е и С); метаболический эффект (кофермент комплексов окислительного декарбоксилирования пировиноградной и α -кетокислот, активация пируватдегидрогеназы и подавление пируваткарбоксилазы, участие в энергообразовании); влияние на эндотелиальную

дисфункцию (ингибирование процессов экспрессии молекул межклеточной адгезии, сосудистого эндотелия и адгезии моноцитов к эндотелиоцитам интимы, блокирование активации и поступления в ядро клеток эндотелия NF- κ B), а также противовоспалительное действие (снижение уровня интерлейкинов 6 и 17, пролиферации Т-клеток и подавление активности естественных киллеров) [27–29]. Метаанализы результатов рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (ALADIN I, II, III, ORPIL, QUALITY, SYDNEY, SYDNEY2, NATHAN I и II и др.), проведенных в Европе и США, убедительно продемонстрировали клиническую эффективность и патогенетическое действие тиоктовой кислоты при диабетической полиневропатии в виде существенного уменьшения выраженности неврологического дефицита и значимого улучшения результатов электрофизиологического исследования [18–20, 23, 25, 26, 30–35]. Согласно проведенному метаанализу рандомизированных клинических исследований [21] внутривенное применение тиоктовой кислоты в дозе 600 мг/сут в течение 3 нед. приводит к существенному уменьшению интенсивности невропатической боли, что позволяет рекомендовать ее как монотерапию у пациентов с диабетической невропатией при интенсивности боли до 3 баллов по визуальной аналоговой шкале. Кроме того, результаты исследования NATHAN I [18] продемонстрировали возможность замедления прогрессирования патологического процесса при диабетической невропатии при длительном пероральном приеме тиоктовой кислоты, что крайне важно для этой категории пациентов.

Важно отметить терапевтическую эффективность тиоктовой кислоты при лечении кардиальной автономной невропатии, показанную в исследованиях ALADIN и DECAN, а результаты исследования QUALITY продемонстрировали, что данное лекарственное средство способно потенцировать эффект ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, улучшать функцию эндотелия и уменьшать протеинурию [19, 32, 35, 36]. Важно заметить, что оптимальной терапевтической, клинически эффективной и безопасной суточной дозой тиоктовой кислоты являются 600 мг при парентеральном и пероральном приеме, причем внутривенное применение этого лекарственного средства на протяжении 2 нед. и более приводит к существенному уменьшению неврологического дефицита у пациентов с СД (табл. 3).

Среди препаратов тиоктовой кислоты можно выделить представленные на российском рынке препараты Тиогамма®: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 600 мг, и раствор для инфузий 12 мг/мл во флаконах по 50 мл (активное вещество — меглуминовая соль тиоктовой кислоты 1167,70 мг, что эквивалентно 600 мг тиоктовой кислоты). Наличие различных лекарственных форм позволяет подобрать каждому пациенту оптимальный протокол терапии. Рекомендуемая схема лечения: тиоктовая кислота 600 мг внутривенно капельно ежедневно в течение 2–4 нед. с последующим пероральным приемом препарата в дозе 600 мг ежедневно (1 р/сут натощак, желательнее утром) на протяжении не менее 2 мес. Длительность курса терапии выбирается индивидуально, в зависимости от тяжести клинических проявлений заболевания у пациента и эффективности стартовой терапии. Регулярные курсы патогенетической терапии с применением препаратов Тиогамма® (не менее 2 раз в год) являются важной стратегией при ве-

Таблица 3. Результаты изучения клинической эффективности тиоктовой кислоты у пациентов с сахарным диабетом и диабетической полиневропатией

Протокол лечения (суточная доза и способ применения)	Период лечения	Эффекты/преимущества	Авторы исследования
600 мг/сут перорально	4 года	Уменьшение выраженности невропатического болевого синдрома и предотвращение прогрессирования невропатии нижних конечностей	Ziegler D. et al. [18, 19]
600 мг 3 р/сут перорально — 4 нед., последующий прием 600 мг/сут перорально — 16 нед.	20 нед.	Безопасность применения, клинически значимое уменьшение интенсивности невропатической боли и достоверное снижение количества обезболивающих средств	Garcia-Alcala H. et al. [20]
600 мг/сут внутривенно	3 нед.	Клинически значимое снижение интенсивности невропатической боли (степень рекомендации А)	Mijnhout G.S. et al. [21]
600 мг/сут перорально	40 дней	Значительное уменьшение выраженности невропатического болевого синдрома, снижение уровня триглицеридов и улучшение качества жизни. 50% пациентов оценили состояние своего здоровья после курса терапии как «гораздо лучше» или «намного лучше»	Agathos E. et al. [22]
600 мг/сут внутривенно 4–5 дней в неделю (всего 14 инфузий)	3 нед.	Уменьшение выраженности невропатического болевого синдрома и достоверное улучшение показателей по общей шкале симптомов невропатии	Ametov A.S. et al. [23]
600 мг 3 р/сут перорально	3 нед.	Достоверное уменьшение признаков невропатии по общей шкале симптомов	Ruhnau K.J. et al. [24]
Перорально 1-я группа — 600 мг/сут, 2-я группа — 1200 мг/сут, 3-я группа — 180 мг/сут	5 нед.	Достоверное уменьшение выраженности невропатического болевого синдрома и признаков невропатии по общей шкале симптомов. Оптимальной является суточная доза 600 мг/сут, поскольку нежелательные явления носили дозозависимый характер	Ziegler D. et al. [25]

дении этой категории пациентов, учитывая хронический характер основного патологического процесса.

Симптоматическая терапия при диабетической невропатии включает в себя лекарственные средства, которые уменьшают выраженность болевого синдрома, что позволяет восстановить или улучшить функционирование большого и качество его жизни, однако данные препараты не замедляют процесс повреждения периферических волокон. Среди средств симптоматической терапии с доказанной эффективностью наиболее эффективными (с наилучшим соотношением безопасности и переносимости) являются антиконвульсанты — модуляторы кальциевых каналов (габапентиноиды): габапентин и прегабалин и антидепрессанты из группы ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина: дулоксетин и венлафаксин [8, 9]. Как правило, полное купирование болевого синдрома не всегда достижимо, и хорошим результатом лечения является уменьшение выраженности боли на 50%. Вместе с тем выбор любого лекарственного средства должен быть основан не только на его доказанной эффективности, но и на переносимости препарата с учетом профиля и возраста пациента, наличия сопутствующих заболеваний и приема иной терапии, как и имеющегося предшествующего опыта применения тиоктовой кислоты.

Клиническое наблюдение

Пациент Т., 63 года, обратился с жалобами на нарушение сна, жжение и онемение в стопах, неустойчивость при ходьбе и общую слабость. Из анамнеза известно,

что Т. болен СД 2 типа в течение 16 лет, регулярно принимал метформин (2000 мг/сут), последние 2 года получает инсулинотерапию. У пациента ожирение 1-й степени и артериальная гипертензия 3-й степени, II стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений 4-й степени.

При неврологическом осмотре: умеренно выраженные явления орального автоматизма (Маринеску — Радовичи, хоботковый), сухожильные и периостальные рефлексы на руках и коленные рефлексы снижены с обеих сторон, ахилловы рефлексы отсутствуют, парез разгибателей стопы до 4 баллов. Снижение болевой и температурной чувствительности до середины голени с обеих сторон, снижение вибрационной чувствительности (до 3–4 баллов). Легкая постоуральная неустойчивость, затруднение при выполнении тандемной ходьбы.

Данные дополнительных методов исследования: биохимический анализ крови: повышение показателей триглицеридов до 2,68 ммоль/л (норма — до 1,7 ммоль/л), ЛПНП до 6,69 ммоль/л (норма — до 2,6 ммоль/л) и общего холестерина до 9,6 ммоль/л (норма — до 6,2 ммоль/л). Другие исследования (клинические анализы крови и мочи, гликированный гемоглобин, коагулограмма, гормоны щитовидной железы) — значимой патологии не выявлено. Регулярное измерение артериального давления выявило колебание показателей от 150/95 до 175/105 мм рт. ст. Электронейромиография: признаки сенсомоторного аксонального поражения длинных нервов нижних конечностей. Магнитно-резонансная томография головного мозга (1,5 Тл): расширение субарахноидальных пространств, более выраженное в теменно-височных областях, перивентрикулярный лей-

коареоз, мелкие очаги повышенного МР-сигнала на T2 и Flair МР-изображениях без признаков перифокального отека. Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий головного мозга: признаки атеросклероза в виде гемодинамически незначимых атеросклеротических бляшек.

Таким образом, у пациента Т. имелись осложнения СД: дистальная сенсомоторная диабетическая полиневропатия, артериальная гипертензия, ожирение, атеросклероз и гиперлипидемия IIIb.

Было рекомендовано:

- ♦ соблюдение поведенческих рекомендаций: регулярная умеренная физическая нагрузка, диета с пониженным содержанием животных жиров, поваренной соли, легко усваиваемых углеводов и увеличенным потреблением клетчатки;
- ♦ регулярный прием сахароснижающей, антигипертензивной терапии и лекарственных средств из группы статинов по рекомендованной схеме;
- ♦ тиоктовая кислота 600 мг внутривенно капельно ежедневно в течение 2 нед. с последующим пероральным приемом тиоктовой кислоты 600 мг утром натощак на протяжении 2 мес.

При повторной консультации через 2 мес. у пациента Т. отмечался отчетливый клинический эффект в виде улучшения общего состояния, отсутствия пошатывания при ходьбе. Жжение и онемение в стопах возникают гораздо реже, улучшился сон. В целом чувствует себя активнее, меньше утомляется, несмотря на насыщенный рабочий график. Повторные лабораторные и инструментальные исследования подтвердили достижение целевых показателей и нормализацию уровня артериального давления в течение суток, липидограммы (общего холестерина и липопротеинов низкой плотности). Таким образом, последовательный и регулярный прием сахароснижающей, антигипертензивной, гиполипидемической терапии вместе с тиоктовой кислотой, обладающей доказанным патогенетически обоснованным влиянием, продемонстрировал достаточно быстро высокую эффективность и улучшение качества жизни больного Т. Было рекомендовано: соблюдать поведенческие рекомендации, регулярно принимать препараты из группы сахароснижающих и антигипертензивных средств и статинов, продолжить пероральный прием тиоктовой кислоты 600 мг утром натощак на протяжении 2 мес. В дальнейшем показаны регулярные курсы тиоктовой кислоты по аналогичной схеме (парентерально с последующим переходом на пероральное применение препарата) 2 раза в год.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует широкие возможности применения тиоктовой кислоты у пациентов с СД и сочетанной коморбидной патологией. В частности, при использовании тиоктовой кислоты наблюдается стабилизация показателей углеводного обмена, она обладает гепатопротективным, гиполипидемическим и гипохолестеринемическим эффектами. Тиоктовая кислота хорошо переносится, частота нежелательных явлений сопоставима с таковой при приеме плацебо, что, безусловно, служит важным стимулом для пациентов с СД при выборе именно этого препарата для лечения диабетической невропатии.

Стремительный рост заболеваемости СД наряду с поздней диагностикой его осложнений, особенно прогностически наиболее неблагоприятных, в частности диабетической невропатии, приводит к ранней дезадаптации, значительному снижению качества жизни и инвалидизации таких пациентов. Своевременная диагностика поражения нервной и вегетативной системы позволяет назначить патогенетическую терапию — тиоктовую кислоту на ранних сроках патологического процесса и тем самым предотвратить тяжелые, часто фатальные осложнения.

Благодарность

Редакция благодарит компанию «Верваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Литература

1. Zhou J., Lee S., Wang X. et al. Development of a multivariable prediction model for severe Covid-19 disease: a population-based study from Hong Kong. NPJ Digit Med. 2021;4(1):66. DOI: 10.1038/s41746-021-00433-4.
2. Ang L., Jaiswal M., Martin C., Pop-Busui R. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. Curr Diab Rep. 2014;14(9):528. DOI: 10.1007/s11892-014-0528-7.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.П. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016;19(2):104–112. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). Sakharnyy diabet. 2016;19(2):104–112 (in Russ.)].
4. Shah N., Abdalla M.A., Deshmukh H., Sathyapalan T. Therapeutics for type-2 diabetes mellitus: a glance at the recent inclusions and novel agents under development for use in clinical practice. Ther Adv Endocrinol Metab. 2021;12:20420188211042145. DOI: 10.1177/20420188211042145.
5. Cho N.H., Shaw J.E., Karuranga S. et al. IDF diabetes atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract. 2018;138:271–281. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.02.023.
6. Sasaki H., Kawamura N., Dyck P.J. et al. Spectrum of diabetic neuropathies. Diabetol Int. 2020;11(2):87–96. DOI: 10.1007/s13340-019-00424-7.
7. Bondar A., Popa A.R., Papanas N. et al. Diabetic neuropathy: a narrative review of risk factors, classification, screening and current pathogenic treatment options (Review). Exp Ther Med. 2021;22(1):690. DOI: 10.3892/etm.2021.10122.
8. Pop-Busui R., Boulton A.J.M., Feldman E.L. et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2017;40:136–154. DOI: 10.2337/dc16-2042.
9. Vinik A.I., Nevoret M.L., Casellini C., Parson H. Diabetic neuropathy. Endocrinol Metab Clin North Am. 2013;42(4):747–787. DOI: 10.1016/j.ecl.2013.06.001.
10. Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. Handb Clin Neurol. 2014;126:63–79. DOI: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00006-0.
11. Agashe S., Petak S. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus. Methodist Debaque Cardiovasc J. 2018;14(4):251–256. DOI: 10.14797/mdcj-14-4-251.
12. Екушева Е.В. Пожилой пациент с коморбидной патологией в практике кардиолога. РМЖ. 2018;11:26–29. [Yekusheva Ye.V. An elderly patient with comorbid pathology in the practice of a cardiologist. RMJ. 2018; 11:26–29 (in Russ.)].
13. Ewing D.J., Martyn C.N., Young R.J., Clarke B.F. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. Diabetes Care. 1985;8(5):491–498. DOI: 10.2337/diacare.8.5.491.
14. Chamberlain J.J., Rhinehart A.S., Shaefer C.F.Jr., Neuman A. Diagnosis and management of diabetes: synopsis of the 2016 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. Ann Intern Med. 2016;164(8):542–552. DOI: 10.7326/M15-3016.
15. Cernea S., Raz I. Management of diabetic neuropathy. Metabolism. 2021;123:154867. DOI: 10.1016/j.metabol.2021.154867.
16. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
17. Nathan D.M., DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. Diabetes Care. 2014;37(1):9–16. DOI: 10.2337/dc13-2112.

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

XVIII Междисциплинарная Конференция с международным участием

Очный формат с онлайн трансляцией

ВЕЙНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

10-12 Февраля
2022 года



Центр Международной Торговли: г. Москва, Краснопресненская наб., 12.

Трансляция научной программы Конференции будет вестись на портале www.interneuro.ru.

На Конференцию приглашаются неврологи, терапевты, ревматологи, ортопеды, психологи, психиатры, хирурги, нутрициологи, гастроэнтерологи, эндокринологи, гинекологи, урологи и врачи других специальностей, чья профессиональная деятельность связана с изучением, диагностикой и лечением неврологических расстройств.

Участие бесплатное. Регистрация на мероприятие обязательная

[Подробнее о конференции –
www.interneuro.ru](http://www.interneuro.ru)



Ссылка на регистрацию:

[https://interneuro.ru/auth/
?registration=yes](https://interneuro.ru/auth/?registration=yes)

Основные темы и направления Конференции:

- Нервные болезни и окружающая среда. Новые подходы к профилактике и лечению болезней нервной системы.
- Превентивная персонализированная неврология
- Ранняя диагностика и предотвращение нейродегенеративных заболеваний
- Фармакогенетика
- Неврология детского, среднего и пожилого возраста
- Нервные болезни и беременность
- Острые и хронические нарушения мозгового кровообращения
- Рассеянный склероз, когнитивные нарушения и деменция
- Эпилепсия
- Болезнь Паркинсона и расстройства движений
- Нервно-мышечные заболевания, черепно-мозговая травма
- Функциональные расстройства в неврологической практике
- Болевые синдромы в неврологической и общей врачебной практике
- Стресс и болезни нервной системы
- Нейронутрициология
- Вегетативные нарушения, тревога, депрессия, нарушения сна и бодрствования
- Полинейропатии и другие заболевания периферической нервной системы
- Фармакотерапия нервных болезней
- Нелекарственные методы профилактики и лечения нервных болезней. Психотерапия болезней нервной системы. Арт терапия и болезни мозга

Применение методов редактирования генома и генной терапии в лечении заболеваний человека

К.Б.н. С.Н. Птицина

ФГБУН ВИНИТИ РАН, Москва

РЕЗЮМЕ

Данный обзор посвящен одной из актуальных проблем современной биомедицины — генной терапии наследственных заболеваний человека с помощью новых генетических технологий (систем редактирования генома, нуклеаз ZFN и TALEN, CRISPR/Cas9). Проанализирована информация из баз данных ВИНИТИ РАН, SCOPUS, PubMed за 2015–2020 гг., касающаяся как описания общих вопросов разработки новых биотехнологий и моделей заболеваний, использования разнообразных векторов, систем доставки, методов генной инженерии, так и успешного применения вышеуказанных технологий в лечении конкретных болезней. Рассмотрены примеры моделирования и терапии нейромышечных, онкологических, иммунологических, гематологических и нейродегенеративных заболеваний человека. Обсуждаются также этические вопросы, неизбежно возникающие при попытках редактирования генома человека. Результаты анализа публикаций из баз данных предоставляют возможность генерирования новых научно-информационных продуктов по проблемам медицинской генетики с использованием баз данных ВИНИТИ РАН и других источников информации. Ожидается, что полученные данные будут полезны как исследователям-генетикам, так и врачам-клиницистам.

Ключевые слова: наследственные болезни, биомедицина, генетика, генная терапия, методы, редактирование генома, система CRISPR/Cas9, биотехнологии, базы данных.

Для цитирования: Птицина С.Н. Применение методов редактирования генома и генной терапии в лечении заболеваний человека. РМЖ. 2021;10:57–62.

ABSTRACT

Genome editing and gene therapy methods in the treatment of human diseases

S.N. Ptitsina

All-Russian Institute of Scientific and Technical Information of the Russian Academy of Sciences, Moscow

This review is devoted to one of the urgent problems of modern biomedicine — gene therapy of hereditary human diseases using new genetic technologies (genome editing systems, ZFN and TALEN nucleases, CRISPR-Cas9). The information from the databases of All-Russian Institute of Scientific and Technical Information of the Russian Academy of Sciences, SCOPUS, PubMed for 2015–2020 is analyzed. It is concerned both the general issues description of the new biotechnologies and disease models development, the use of various vectors, delivery systems, genetic engineering methods, and the successful application of the above technologies in the treatment of specific diseases. The article presents examples of modeling and therapy of neuromuscular, oncological, immunological, hematological and neurodegenerative human diseases. It also discusses the ethical issues that inevitably arise when editing the human genome. The results of the publication analysis from databases (All-Russian Institute of Scientific and Technical Information of the Russian Academy of Sciences, SCOPUS, PubMed for 2015–2020) provide an opportunity to generate new scientific and information products on the problems of medical genetics. It is expected that the data obtained will be useful to both geneticists and clinicians.

Keywords: hereditary diseases, biomedicine, genetics, gene therapy, methods, genome editing, CRISPR-Cas9 system, biotechnologies, databases.

For citation: Ptitsina S.N. Genome editing and gene therapy methods in the treatment of human diseases. RMJ. 2021;10:57–62.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность данной работы обусловлена стремительным развитием молекулярной генетики и созданных ею генетических технологий. Расширились возможности генной терапии заболеваний, появились методы редактирования геномов, в том числе генома человека [1, 2]. Современные геномные технологии позволили лечить заболевания, считавшиеся ранее неизлечимыми, способствовали развитию персонализированного подхода к диагностике заболевания и лечению пациента с учетом индивидуальных характеристик его генома [3].

МЕТОДЫ ГЕННОЙ ИНЖЕНЕРИИ

Генная инженерия позволила создавать определенные геномные конструкции бактерий, но испытывала нехватку методов при работе с геномами высших организмов. Подходы к редактированию генома человека появились лишь в конце прошлого века. С целью обеспечения адресной доставки гена в клетки-мишени стали использоваться рекомбинантные носители (векторы), чаще всего сконструированные на основе вирусов, подвергшихся специальной модификации с целью повышения их безопасности для человека. Чаще всего применяются рекомбинантные

аденовирусы, ретровирусы, аденоассоциированные вирусы, лентивирусы и ряд других [4–7].

Путем введения модификаций в геном ретровируса, т. е. вставки измененных человеческих генов, можно добиться внедрения в геном хозяина таких элементов. Однако отсутствие специфичности встраивания являлось существенным недостатком. Поэтому находкой стал разработанный в 2012–2013 гг. метод редактирования генома CRISPR/Cas, в основе которого лежит способ защиты бактерий от вирус-бактериофагов, выражающийся в избирательном расщеплении его ДНК, своеобразный «иммунитет» бактерий [8, 9]. В 2020 г. Д. Дудна и Э. Шарпантье за разработку данного метода в применении к клеткам человека удостоены Нобелевской премии по химии. Сначала на бактерии *Streptococcus pyogenes* они установили, как работает белок Cas9, а позднее показали, что с помощью этого механизма можно разрезать в адресной точке любую молекулу ДНК, в том числе и ДНК человека [8].

Создание системы CRISPR/Cas немедленно явилось мощным стимулом ее использования в России. Внедрение новой технологии произвело революцию в области генетической терапии, поскольку она позволяет намного более точно редактировать ген, чем ранее описанные инструменты, проверить ее на животных моделях и вплотную подступить к лечению генетических заболеваний у людей [7]. В настоящее время подробно описан механизм CRISPR/Cas9, включая его биохимические и структурные последствия, выделены последние улучшения в системе CRISPR/Cas9, особенно модификации белка Cas9 для настройки, рассмотрены современные приложения, в которых использовалась универсальная система CRISPR/Cas9 для редактирования генома, эпигенома или РНК различных организмов [3, 9]. С помощью CRISPR/Cas можно вносить точечные мутации, встраивать в определенные места новые гены или, наоборот, удалять участки нуклеотидных последовательностей, исправлять или заменять фрагменты генов. В современных обзорах представлено изучение технических аспектов, областей применения и перспектив этой технологии в различных областях [3, 7, 9].

Другие способы модификаций генома связаны с технологиями ZFN и TALEN [1], основанными на природных свойствах определенных белков, называемых нуклеазами. Эти ферменты умеют проводить специфическое вырезание участка исходного генома и встраивание в место разреза привнесенного с собой фрагмента исправленной ДНК. Такой способ позволяет проводить целевую модификацию нарушенных генов, гораздо более точную, чем просто ретровирусная. Отличие ZFN и TALEN заключается в использовании разных видов ферментов, но итог их работы примерно одинаков. ZFN и TALEN не нашли массового применения в медицине, прежде всего из-за трудоемкости метода. Для редактирования же генома с помощью системы CRISPR/Cas9 используется единственный белок Cas9, вносящий разрыв в ДНК, а РНК-гид, узнающую мишень на простом принципе комплементарного узнавания нуклеиновых кислот, можно создать за короткое время. Это новый уровень редактирования, более дешевый и точный. В первую очередь с помощью CRISPR/Cas9 можно лечить моногенные генетические заболевания: гемофилию, муковисцидоз, лейкемию. В этих случаях понятно, какие именно гены нужно отредактировать, но существуют заболевания с высокой наследуемостью, генетическая при-

рода которых очень сложна. Такие многофакторные болезни — сложный результат взаимодействия разных генов и их вариантов, для лечения потребуются комплексные подходы [10].

Разделяют два способа воздействия генных конструкций на клетки-мишени — *in vivo* и *ex vivo* [11]. В первом случае — непосредственно на тканях живого организма с использованием адресной доставки нуклеиновых кислот и преодолением сложных проблем, связанных с быстрой деградацией чужеродного биологического материала. Во втором случае воздействие основано на генотерапевтической модификации вне организма стволовых клеток, клеток крови, костного мозга и др. с последующим их возвратом в системный кровоток или пораженный орган. Используя систему CRISPR/Cas9, можно было бы получить образец костного мозга пациента и вылечить его собственные кроветворные стволовые клетки и затем ввести их в организм, предварительно устранив с помощью облучения собственные пораженные кроветворные клетки. Они начнут делиться и производить здоровые кровяные клетки. Если же речь идет о редактировании, например, генов клеток опухоли печени, все гораздо сложнее. Нужно будет решить проблему доставки компонентов CRISPR/Cas9-системы именно к пораженным клеткам. Хотя многие исследования показали, что технология CRISPR/Cas9 является более эффективной, специфичной и управляемой, чем предыдущие поколения инструментов редактирования генов, ее можно еще улучшить, повысив ее общую эффективность при более высокой частоте модификаций генома и уменьшив ее нецелевые эффекты. Уже рассматривается развитие технологии CRISPR/Cas9 с особым вниманием к повышению специфичности его последовательности, уменьшению нецелевых эффектов и систем доставки [12]. В данном обзоре представлены примеры недавнего успешного применения технологии CRISPR/Cas9 в лабораторных и клинических исследованиях.

Открытие возможности перепрограммирования зрелых клеток человека и разработка инженерных эндонуклеаз для улучшения редактирования генома являются двумя наиболее впечатляющими и эффективными технологическими достижениями в современной медицине и науке [13]. У индуцированных плюрипотентных стволовых клетках человека (ИПСК) есть потенциал для создания новых модельных систем для изучения биологии развития человека, механизмов заболеваний и тестирования лекарственных препаратов. Коррекция генов в специфических для пациента ИПСК может стать новым источником для заместительной клеточной терапии [14]. Инструменты редактирования генома уже произвели революцию в биомедицинских исследованиях, в настоящее время ожидается их применение в клинике. Тем не менее широкое использование данных методов в исследованиях выявило большую непредсказуемость эффектов, необходимость обширной проверки моделей, молекулярного обоснования соотношения риска и пользы. Проблемы эти широко обсуждаются [15].

Другие наиболее часто применяемые методы генной терапии — использование антисмысловых нуклеотидов как в эксперименте, так и в клинике, метод генного «глушения», или генный сайленсинг, метод выключения генов, основанный на РНК-интерференции, использование для модуляции экспрессии генов микроРНК [16, 17]. Развивается применение оптогенетической геномной инженерии

для создания животных моделей, в частности для получения генетически модифицированных мышей для биомедицинских исследований [18]. Высокоэффективная технология обеспечивает эффективную рекомбинацию ДНК, которая активируется при освещении синим светом с пространственно-временной точностью. Создана фотоактивируемая модель мыши с нокаутированной рекомбиназой Cre-loxP (мыши TRE-PA-Cre) с использованием системы CRISPR/Cas9. Модель обещает быть полезной для оптогенетической инженерии генома неинвазивным и специфичным для типа клеток методом *in vivo*. Особое место среди методов генной терапии занимает ДНК-вакцинация, по сравнению с традиционными вакцинами она дает возможность индукции как гуморального, так и клеточного иммунного ответа, отличается низкой эффективной дозой, а также отсутствием вирулентности, простотой и быстротой получения высоких доз вакцины, высокой устойчивостью и удобством хранения [2].

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

НЕЙРОМЫШЕЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Удалось показать, что внутривенная генная терапия с помощью вектора AAV9 может остановить спинальную мышечную атрофию 1 типа (SMA1) — прогрессирующее моногенное заболевание двигательных нейронов, которое возникает в младенчестве, что приводит к неспособности к движению и смерти или необходимости искусственной вентиляции легких в возрасте до 2 лет. Ученым удалось осуществить функциональную замену мутантного гена фактора выживаемости мотонейронов-1 (SMN1). В ноябре 2017 г. международная группа специалистов и компания AveXis сообщили о том, что однократное внутривенное введение аденоассоциированного вирусного вектора, содержащего ДНК, кодирующую SMN, пациентам с SMA1 обусловило более длительное выживание и лучшую моторную функцию, чем в контрольных когортах [19].

Крупным прорывом в области генной терапии стало сообщение о том, что ученые-клиницисты сохранили жизнь девочке, родившейся с фатальным наследственным нейромышечным заболеванием SMA1, путем введения отсутствующего гена в ее спинальные нейроны. В 8 нед. она прошла курс генной терапии, который дал ее организму критически недостающий белок. Результаты испытания, в котором участвовала маленькая пациентка, явились одним из самых впечатляющих успехов в некогда проблемной области, поскольку исследователи впервые провели новый ген через гематоэнцефалический барьер [20]. Успешный клинический исход эксперимента позволил надеяться на применение генной терапии в лечении других нейрозаболеваний путем доставки генов в таргетные клетки с помощью векторов на основе аденоассоциированного вируса.

Мышечная дистрофия Дюшенна является одним из наиболее распространенных наследственных генетических заболеваний и вызвана мутациями в гене DMD, который кодирует белок дистрофин. Недавние успехи в редактировании генома и генной терапии дают надежду на развитие потенциальной терапии. Укороченные версии гена DMD могут доставляться в пораженные ткани с вирусными векторами и уже продемонстрировали многообещающие результаты на различных моделях животных. Редактирование генома с помощью системы CRISPR/Cas9 было

использовано для восстановления экспрессии дистрофина путем делеций одного или нескольких экзонов гена DMD в клетках пациента и на мышечной модели. Более подробно применяемые технологии и их развитие рассмотрены в обзорах, где представлены последние достижения и перспективы по трем основным подгруппам терапии дистрофии Дюшенна, включая генную терапию, клеточную терапию и фармакологическую терапию [21–23].

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Опухоли остаются проблемой для здоровья во всем мире, и генная терапия является серьезным подходом к их лечению. В онкологии легкость и универсальность CRISPR/Cas9 позволили идентифицировать новые гены-мишени и раскрыть некоторые механизмы устойчивости к терапии [24]. До сих пор большинство исследований проводилось на опухолях у взрослых. В последние годы технология CRISPR/Cas9 применяется в лечении редких детских злокачественных новообразований, сарком мягких тканей, в отношении которых этот подход представляется многообещающим [25]. Достигнуты успехи генной терапии в лечении отдельных видов рака [26–28], появились новые подходы к поиску критически важных генов в раковом геноме [29]. Саркомы относятся к наиболее агрессивным опухолям и обычно плохо реагируют на химиотерапию. В последние годы было показано, что специфическое слияние / мутации генов или избыточная экспрессия/активация генов участвуют в патогенезе развития саркомы. РНК-направляемая нуклеаза CRISPR/Cas9 является удобной и универсальной платформой для сайт-специфического редактирования генома и эпигеном-направленной модуляции. В настоящее время обсуждаются механизмы применения редактирования генома в случае саркомы, будущие направления исследований и проблемы, с которыми сталкиваются при реализации этих подходов [30]. Подход *ex vivo* к редактированию очень эффективен для многих болезненных состояний, включая рак и серповидноклеточную анемию, но в идеале редактирование генома также следует применять к заболеваниям, которые требуют модификации клеток *in vivo*. Однако использование технологий CRISPR *in vivo* может быть затруднено такими проблемами, как нецелевое редактирование, неэффективная или нецелевая доставка и стимуляция контрпродуктивных иммунных реакций. Исследования, направленные на решение этих проблем, могут заложить научную основу клинических испытаний с участием ZFN, TALEN и редактирования генома на основе CRISPR с учетом известных ограничений использования CRISPR у людей [31].

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ) является редким наследственным заболеванием фагоцитарных клеток. Имеются сообщения о первоначальных результатах, полученных у 9 пациентов с тяжелой формой ХГБ, которые получали *ex vivo* аутологичную генную терапию на основе CD34 и гемопоэтических стволовых клеток. Выжившие пациенты не имели новых инфекций, связанных с ХГБ, и 6 человек смогли прекратить антибиотикопрофилактику. Первичная цель была достигнута у 6 из 9 пациентов через 12 мес. наблюдения, что позволило считать аутологичную генную терапию перспективным подходом для пациентов с ХГБ [32].

Атаксия-телеангиэктазия (АТ) и синдром Айкарди — Гутьерес (САГ) являются наследственными нарушениями иммунитета с преобладающим неврологическим фенотипом. Доступные методы лечения лишь частично эффективны, прогноз при их применении неблагоприятный. ИПСК получают путем перепрограммирования соматических клеток пациента, сохраняя индивидуальное генетическое наследие донора и создавая модели заболевания конкретного пациента, полезные для исследования патогенеза, эффектов лекарств и разработки методов лечения. Исследовали цитотоксичность панели иммуномодуляторов с использованием ИПСК пациентов с АТ или различными формами САГ [34]. Цитотоксические эффекты двух препаратов, предложенных для лечения соответственно АТ и САГ (дексаметазон и мепакрин), были оценены после 72-часового воздействия. Данные были получены также для других иммуномодулирующих препаратов (тиогуанин, меркаптопурин, талидомид и леналидомид). Была проанализирована относительная экспрессия генов, участвующих в тестируемых лекарственных путях, и предложена инновационная модель *in vitro*, полезная для исследования механизмов лекарственных средств, потенциально эффективных при вышеуказанных заболеваниях [34].

ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ЗРЕНИЯ И СЛУХА

В последнее время генная терапия рассматривается как потенциально эффективное средство лечения заболеваний дегенерации сетчатки. Система CRISPR/Cas9 и ее комбинации с плюрипотентными стволовыми клетками уже используются в качестве мощного инструмента редактирования генома в офтальмологических исследованиях с учетом ее преимуществ и проблем [35]. Очерчены клинические пути для лечения наследственных заболеваний глаз на основе CRISPR и дан обзор важных этических последствий редактирования генов [36].

Примером может служить изучение ретинопатии у недоношенных детей [37]. Длинная некодирующая РНК (lncRNA) регулирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток сетчатки человека, а также неоваскуляризацию сетчатки при диабетической ретинопатии. Основываясь на сходстве патогенезов ретинопатии у недоношенных детей и диабетической ретинопатии, сделали вывод о сходной роли lncRNA в патогенезе двух видов ретинопатии и разработали модель на животных (мыши) для изучения патогенеза у детей. Установили, что различно экспрессируемые lncRNA могут регулировать патогенез ретинопатии у мышей через микроРНК и множественные сигнальные пути, и предложили потенциальные терапевтические мишени для генной терапии.

Потеря слуха является одним из наиболее распространенных сенсорных расстройств, затрагивающих примерно 1 из 500 новорожденных без лечения. Мутации генов внутреннего уха способствуют большей части генетической глухоты. С технологией CRISPR/Cas9 функции генов внутреннего уха могут быть эффективно изучены путем нарушения нормальных аллелей гена. Что касается генетической потери слуха, то CRISPR/Cas9 может восстанавливать измененные мутациями гены с помощью гомологичной репарации. Показали, что CRISPR/Cas9-опосредованное редактирование генома может эффективно выполняться во внутреннем ухе млекопитающих *in vivo*. В настоящее время обсуждаются вопросы, касающиеся применения CRISPR/Cas9 в слуховых системах, связанных с генетической потерей слуха у человека [38].

Синдром Ашера является частой причиной потери слуха и зрения у людей. Были определены три клинических подтипа, на данный момент идентифицировано 10 генов USH. Охарактеризованы несколько моделей мышей Usher, которые точно воспроизводят слуховой фенотип, связанный с синдромом Ашера, и вестибулярный фенотип, связанный с некоторыми мутациями в генах USH. За последние 10 лет появились новые методы лечения синдрома Ашера, основанные на недавнем прогрессе в передаче генов и новых инструментах редактирования генов [39]. Многообещающий успех, демонстрирующий восстановление функций слуха и равновесия, достигнут с помощью различных терапевтических стратегий на моделях животных. Однако перенос метода в клинику требует его дальнейших улучшений.

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Гемоглобинопатии — это группа наследственных заболеваний, обусловленных генетическими нарушениями, приводящими к аллельной экспрессии гемоглобина или изменениям его структуры, что приводит к тяжелым нарушениям здоровья и смерти. Серповидноклеточная анемия и β -талассемия, наиболее распространенные формы гемоглобинопатий, обычно лечатся с помощью переливаний и фармакологических препаратов. Современная терапия гемоглобинопатий основана на трансплантации аллогенных стволовых клеток от здоровых доноров, однако она может применяться только у ограниченного числа пациентов. Новым лечебным подходом является коррекция генов с помощью нуклеазы, которая включает применение инструментов точного редактирования генома для исправления вызывающей болезнь мутации. В настоящее время представлены приложения для инженерии генома с использованием CRISPR/Cas9 и рассмотрены проблемы и перспективы применения системы CRISPR/Cas9 в качестве варианта лечения серповидноклеточной анемии [40].

Гемофилия вызывается различными мутациями в генах фактора свертывания крови, включая фактор VIII (FVIII) и фактор IX (FIX), которые кодируют ключевые белки в пути свертывания крови. Выходя за рамки культивируемых клеточных систем, исследователи сейчас вступают в эпоху прямой генной коррекции *in vivo* с использованием различных инструментов доставки. Уже описано текущее состояние технологии редактирования генома *in vivo* и *ex vivo*, связанной с возможной коррекцией гена гемофилии, и важные вопросы, связанные с применением технологии редактирования генов гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с гематологическими заболеваниями [41–43].

ДРУГИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Муковисцидоз — хроническое прогрессирующее аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с нарушением функций секреторных эпителиальных клеток и приводящее, в частности, к обструкции дыхательных путей и протоков поджелудочной железы. Установлено, что болезнь вызывается мутацией в гене *CFTR*, что позволило бороться с фатальным исходом заболевания. В настоящее время обсуждаются возможности использования технологий геномного редактирования применительно к лечению муковисцидоза. Установлено, что именно система CRISPR/Cas9 смогла обеспечить более простой, быстрый и доступный по цене метод редактирования, чем применение ранее открытых нуклеаз ZFN и TALEN [44].

ДЛКЛ: УГРОЖАЮЩЕЕ ЖИЗНИ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ С ПРОГРЕССИРУЮЩИМ ПОРАЖЕНИЕМ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ, ВКЛЮЧАЯ ПЕЧЕНЬ, СЕЛЕЗЕНКУ, КИШЕЧНИК, СОСУДЫ И ДР.¹

ДИСЛИПИДЕМИЯ В СОЧЕТАНИИ С ПРИЗНАКАМИ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ? ПОДУМАЙТЕ О ДЕФИЦИТЕ ЛИЗОСОМНОЙ КИСЛОЙ ЛИПАЗЫ (ДЛКЛ)

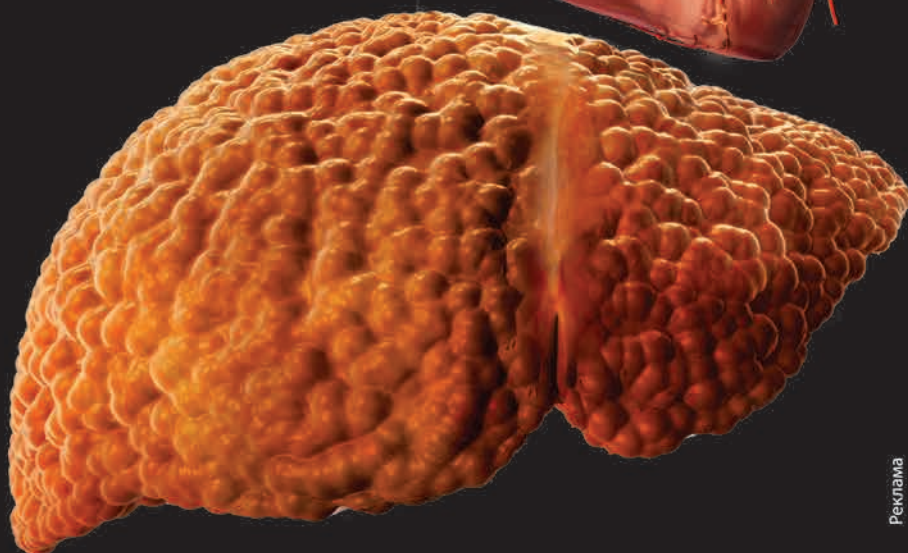
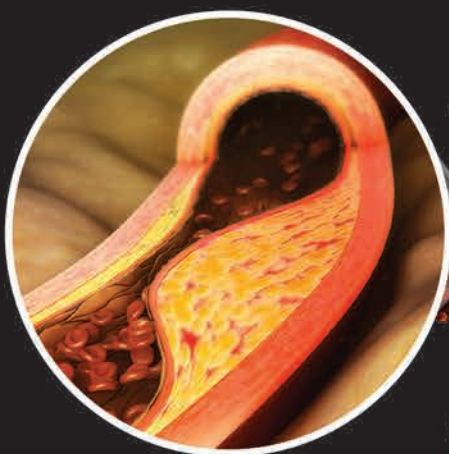
Мутация в гене *LIPA*

Отсутствие жизненно важного фермента ЛКЛ

Нарушение метаболизма липидов

Дислипидемия
(↑ ОХС: ↑ Х-ЛНП, ↓ Х-ЛВП
± ↑ ТГ)

- Ускоренное формирование атеросклероза уже в молодом возрасте¹
- Ишемическая болезнь сердца¹
- Инфаркт миокарда¹
- Инсульт¹
- Аневризмы сосудов, чаще аорты^{1,3}



Реклама

ДЛКЛ ТРЕБУЕТ ПРОВЕДЕНИЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И АКТИВНОГО МОНИТОРИНГА В СВЯЗИ С ВОЗМОЖНЫМ РАЗВИТИЕМ ГУБИТЕЛЬНЫХ И НЕПРЕДСКАЗУЕМЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ^{1,2}

Литература: 1. Bernstein DL, et al. *J Hepatol.* 2013;58:1230-43. doi:10.1016/j.jhep.2013.02.014. 2. Reiner Ž, et al. *Atherosclerosis.* 2014;235:21-30. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.003. 3. Rashu E. B. et al. Cholesteryl ester storage disease of clinical and genetic characterisation: A case report and review of literature // *World Journal of Clinical Cases.* – 2020. – Т. 8. – № 9. – С. 1642.
Сокращения: ЛКЛ- лизосомная кислая липаза, ОХС - общий холестерин, Х-ЛНП - холестерин липопротеидов низкой плотности, Х-ЛВП - холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ - триглицериды

ООО «Сви́кс Биофарма»
125047, г. Москва, 1-я Тверская-Ямская ул., д. 23, стр. 1, эт. 5, пом V ком. 4
Тел.: +7 495 229 06 61

PM-RU-2021-8-1600

Swixx  **BioPharma**
Современные препараты доступны для всех

Успешной оказалась попытка применения генотерапии в лечении буллезного эпидермолиза, проявляющегося при повреждении гена *LAMB3* образованием пузырей и эрозий кожи при любом незначительном воздействии. Ребенку с тяжелой формой заболевания успешно трансплантировали трансгенный эпидермис. Его получали, выращивая культуры клеток эпидермиса пациента и обрабатывая их ретровирусами, несущими нормальную копию *LAMB3*. Опыт оказался успешным, прежних симптомов не наблюдается в течение 2 лет [45]. В последние годы предприняты попытки изучения с помощью генной терапии нейродегенеративных заболеваний — болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера [46, 47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует отметить, что хотя система CRISPR/Cas9 обеспечивает удобное редактирование генома, сопровождаемое многими преимуществами, она поднимает существенные этические проблемы. В Китае уже сделаны первые шаги в клинических испытаниях технологий редактирования генома, основанных на CRISPR/Cas9. Использовали эмбрионы человека с мутантным геном, приводящим к β -талассемии. В результате эксперимента в 5–10% эмбрионов мутация, ответственная за возникновение болезни у взрослых людей, действительно была исправлена. Однако во всех клетках редактируемых эмбрионов возникло большое количество незапланированных и, возможно, опасных мутаций. Очевидно, что технология нуждается в значительной доработке, прежде всего в улучшении специфичности белка Cas9. Несмотря на интерес к проблеме, два главных научных журнала — Nature и Science отказались публиковать результаты китайских ученых. Возникло множество этических вопросов, которые пока так и не получили единого решения в мире по поводу того, когда же можно, а когда нельзя применять редактирование генома. Пока каждая из стран решает это по-своему. Так, в Великобритании официально разрешены первые опыты по геномному редактированию эмбрионов человека. В Китае запрещено использование преимплантационной генетической диагностики для выбора пола будущего ребенка, но такая процедура не запрещена в США. Несомненно, исследования в этом направлении будут продолжаться, а правовые нормы — разрабатываться. В России генетическим технологиям уделено особое внимание в рамках национальных проектов.

Литература

- Porteus M. Genome editing: A new Approach to Human Therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2016;56:163–190. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010814-124454.
- Наследственные болезни: национальное руководство. Под ред. Е.К. Гинтера, В.П. Пузырева. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. [Hereditary diseases: national guidelines: short edition / ed. E.K. Gintera, V.P. Puzireva. M.: GEOTAR-Media; 2019 (in Russ.).]
- Araldi R.P., Khalil C., Grignet P.H. et al. Medical Applications of Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR/Cas) Tool: A Comprehensive Overview. *Gene.* 2020;31:144636. DOI: 10.1016/j.gene.2020.144636.
- Cathomen T. AAV vectors for gene correction. *Curr Opin Mol Ther.* 2004;6(4):360–366.
- Parta M. et al. Allogeneic reduced-intensity hematopoietic stem cell transplantation for chronic granulomatous disease: a single-center prospective trial. *J Clin Immunol.* 2017;37:548–558. DOI: 10.1007/s10875-017-0422-6.
- Kohn D.B., Booth C., Kang E.M. et al. Lentiviral gene therapy for X-linked chronic granulomatous disease. *Nat Med.* 2020;26(2):200–206. DOI: 10.1038/s41591-019-0735-5.
- Wang D., Zhang F., Gao G. CRISPR-Based Therapeutic Genome Editing: Strategies. and In Vivo Delivery by AAV Vectors. *Cell.* 2020;2;181(1):136–150. DOI: 10.1016/j.cell.2020.03.023.
- Jinek M., Chilynski K., Fonfara I. et al. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science.* 2012;337(6069):816–821. DOI: 10.1126/science.1225829.

- Mei Y., Wang Y., Chen H. et al. Recent Progress in CRISPR/Cas9 Technology. *J Genet Genomics.* 2016;20(43(2)):63–75. DOI: 10.1016/j.jgg.2016.01.001.
- Ньюсбаум Р.Л., Мак-Иннес Р.П., Виллард Х.Ф. Медицинская генетика. Под ред. акад. РАМН Н.П. Бочкова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. [Newsbaum R.L., McInnes R.R., Willard H.F. Medical genetics. Ed. of Academician RAMS N.P. Bochkov. M.: GEOTAR-Media; 2010 (in Russ.).]
- Lea A., Niakan K. Human germline genome editing. *Nature Cell Biol.* 2019;21(12):1479–1489. DOI: 10.1038/s41556-019-0424-0.
- Jo Y.L., Suresh B., Kim H., Ramakrishna S. CRISPR/Cas9 system as an innovative genetic engineering tool: Enhancements in sequence specificity and delivery methods. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1856(2):234–243. DOI: 10.1016/j.bbcan.2015.09.003.
- Jang Y.-Y., Ye Z. Gene correction in patient-specific iPSCs for therapy development and disease modeling. *Hum. Genet.* 2016;135(9):1041–1058. DOI: 10.1007/s00439-016-1691-5.
- Rhem H.L., Berg J.S., Plon S.E. ClinGen and ClinVar — Enabling Genomics in Precision Medicine. *Human Mutation.* 2018;39:1473–1475. DOI: 10.1002/humu.23654.
- Teboul L., Hérault Y., Wells S. et al. Variability in Genome Editing Outcomes: Challenges for Research Reproducibility and Clinical Safety. *Mol Ther.* 2020;20(6):1422–1431. DOI: 10.1016/j.jymthe.2020.03.015.
- Ke Y., Stuart L., Yung C. et al. Self-assembled water-soluble nucleic acid probe tiles for label-free RNA hybridization assays. *Science.* 2008;319(5860):180–183. DOI: 10.1126/science.1150082.
- Leavitt B.R., Tabrizi S.J. Antisense oligonucleotides for neurodegeneration. *Science.* 2020;367(6485):1428–1429. DOI: 10.1126/science.aba4624.
- Takao T., Hiraoka Y., Kawabe K. et al. Establishment of a tTA-dependent photoactivatable Cre recombinase knock-in mouse model for optogenetic genome engineering. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;526(1):213–217. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.03.015.
- Mendell J.R., Al-Zaidy S., Shell R. et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2017;2;377(18):1713–1722. DOI: 10.1056/NEJMoa1706198.
- Kaiser J. Gene therapy's new hope: A neuron-targeting virus is saving infant lives. *Science.* 2017;1. DOI: 10.1126/science.aar3664.
- Robinson H.J.N., Gersbach C.A. Gene therapies that restore dystrophin expression for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Hum. Genet.* 2016;135(9):1029–1040. DOI: 10.1007/s00439-016-1725-z.
- Lek A., Zhang Y., Woodman K.G. et al. Applying genome-wide CRISPR-Cas9 screens for therapeutic discovery in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Sci Transl Med.* 2020;12(536):0271. DOI: 10.1126/scitranslmed.aay0271.
- Salmaninejad A., Jafari Abarghan Y., Bozorg Qomi S. et al. Common therapeutic advances for Duchenne muscular dystrophy (DMD). *Int J Neurosci.* 2020;3:1–20. DOI: 10.1080/00207454.2020.1740218.
- Tan J., Yu W. CRISPR as a tool in tumor therapy: A short review. *Biotechnol Appl Biochem.* 2020;5. DOI: 10.1002/bab.1913.
- Pomella S., Rota R. The CRISPR(Y) Future of Pediatric Soft Tissue Sarcomas. *Front Chem.* 2020;13(8):178. DOI: 10.3389/fchem.2020.00178.
- Wang M.D., Shin D.M., Simons J.W., Nie S. Nanotechnology for targeted cancer therapy. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2007;7(6):833–837. DOI: 10.1586/14737140.7.6.833.
- Yamada Y., Naruse K., Nakamura K. et al. Potential for molecular-targeted therapy targeting human epidermal growth factor receptor-2 for invasive bladder cancer. *N. Oncol. Rep.* 2007;18(1):3–7.
- Mehyar M., Mosallam M., Tbakhi A. et al. Impact of RB1 gene mutation type in retinoblastoma patients on clinical presentation and management outcome. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2020;13(3):152–159. DOI: 10.1016/j.hemonc.2020.02.006.
- Пятицкий М.А., Карпов Д.С., Мошковский С.А. Подходы к поиску критически важных генов в раковом геноме. *Биомед. химия.* 2018;(4):303–314. [Pyatnitsky M.A., Karpov D.S., Moshkovsky S.A. Approaches to the search for critical genes in the cancer genome. *Biomed. Chemistry.* 2018;(4):303–314 (in Russ.).]
- Liu T., Shen J.K., Li Z. et al. Development and potential applications of CRISPR-Cas9 genome editing technology in sarcoma. *Cancer Lett.* 2016;373(1):109–118. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.01.030.
- Hirakawa M.P., Krishnakumar R., Timlin J.A. et al. Gene editing and CRISPR in the clinic: current and future perspectives. *Biosci Rep.* 2020;40(4):R20200127. DOI: 10.1042/BSR20200127.
- Brendel C., Rothe M., Santilli G. et al. Non-clinical efficacy and safety studies on G1XCGD, a lentiviral vector for ex vivo gene therapy of X-linked chronic granulomatous disease. *Hum. Gene Ther. Clin. Dev.* 2018;29:69–79. DOI: 10.1089/humc.2017.245.
- Grez M., Reinchenbach J., Schwable J. et al. Gene therapy of chronic granulomatous disease: the engraftment dilemma. *Mol. Ther.* 2011;19:28–35. DOI: 10.1038/mt.2010.232.
- Genova E., Cavion F., Lucafò M. et al. Biomarkers and precision therapy for primary immunodeficiencies: an in vitro study based on induced pluripotent stem cells (iPSCs) from patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108:358–367. DOI: 10.1002/cpt.1837.
- Cai Bincui, Sun Shuo, Li Zhiqing et al. Application of CRISPR/Cas9 technologies combined with iPSCs in the study and treatment of retinal degenerative diseases. *Human Genetics.* 2018;137(9):679–688. DOI: 10.1007/s00439-018-1933-9.
- Hung S.S.C., McCaughey T., Swann O. et al. Genome engineering in ophthalmology: Application of CRISPR/Cas to the treatment of eye disease. *Prog Retin Eye Res.* 2016;53:1–20. DOI: 10.1016/j.preteyeres.
- Wang Y., Wang X., Ma Y. et al. Expression profiles of long noncoding RNAs in retinopathy of prematurity. *Neural Regen Res.* 2020;15(10):1962–1968. DOI: 10.4103/1673-5374.280328.

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

Перспективы применения низкоинтенсивного лазерного излучения в иммунологии

К.ф.н. О.В. Миславский¹, д.м.н. Ю.В. Алексеев², д.м.н. Т.Г. Федоскова¹, д.ф.н. В.В. Смирнов¹, д.ф.-м.н. А.В. Иванов³, С.Р. Маштакова^{1,4}

¹ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

²ФГБУ «ГНЦ ЛМ им. О.К. Скобелкина ФМБА России», Москва

³ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

⁴ООО «Лаборатории ЦИР», Москва

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены современные концепции механизмов биологического действия низкоинтенсивного лазерного излучения, а также экспериментальные модели на животных и современные исследования на культуре клеток, показывающие эффективность использования источников лазерного излучения с мощностью от 30 мВт до 250–400 мВт, — аппаратов для низкоинтенсивной лазерной терапии. Приведены примеры эффективного клинического применения данного вида терапии, оказывающей влияние на иммунную систему животных и человека.

Для уменьшения аллергического воспаления (исходя из рассмотренных модельных случаев на животных) можно рассматривать источники излучения с длиной волны 660 нм, а для снижения воспалительной активности — источники с длиной волны 810, 830 и 904 нм. Источники с длиной волны 1264–1270 нм являются перспективными для дальнейшего изучения их терапевтического воздействия на организм больного аллергией.

Ключевые слова: низкоинтенсивное лазерное излучение, лазерная биомодуляция, первичные акцепторы излучения, фотоокислительный эффект.

Для цитирования: Миславский О.В., Алексеев Ю.В., Федоскова Т.Г. и др. Перспективы применения низкоинтенсивного лазерного излучения в иммунологии. РМЖ. 2021;10:63–68.

ABSTRACT

Prospects for the use of low-level laser radiation in immunology

O.V. Mislavsky¹, Yu.V. Alekseev², T.G. Fedoskova¹, V.V. Smirnov¹, A.V. Ivanov³, S.R. Mashtakova^{1,4}

¹National Research Center Institute of Immunology of the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow

²Skobelkin State Scientific Center of Laser Medicine of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow

⁴Laboratory of the Center of Immunology and Reproduction, Moscow

The article presents modern concepts concerning biological action mechanisms of low-level laser radiation, as well as experimental animal models and modern cell culture studies showing the efficacy of using devices (with power from 30 mW to 250–400 mW) for low-level laser therapy. The article also gives examples of effective clinical use of this therapy type, which affects the immune system of animals and humans. To reduce allergic inflammation (based on the considered modelled cases on animals), it can be considered to study sources with a wavelength of 660 nm, whereas to reduce inflammatory activity — with a wavelength of 810, 830 and 904 nm. Sources with a wavelength of 1264 to 1270 nm are promising for further study of their therapeutic effects on an allergic patient.

Keywords: low-level laser therapy, laser biomodulation, primary radiation acceptors, light-oxygen effect.

For citation: Mislavsky O.V., Alekseev Yu.V., Fedoskova T.G. et al. Prospects for the use of low-level laser radiation in immunology. RMJ. 2021;10:63–68.

ВВЕДЕНИЕ

Лазерную терапию активно начали применять в клинической практике с 1980-х гг. во многих странах: Японии [1], Китае [2], Канаде [3], Северной Ирландии [4], Вьетнаме [5], в странах Латинской Америки и Восточной Европы [6–8]. В основу лазерной терапии положен обнаруженный в ходе многочисленных исследований в 1970-х годах так называемый биостимулирующий, или биомодулирующий, как принято (более правильно) называть в настоящее время, эффект низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) [9].

ИСТОРИЯ ПРИМЕНЕНИЯ

В СССР изучение механизмов биологического действия НИЛИ началось в 1964 г., сразу после появления лазеров, в период с 1965 по 1972 г. проведены десятки научных конференций и опубликованы сотни исследований. В основном изучали вторичные механизмы, результаты действия НИЛИ на организм больных различными заболеваниями. НИЛИ стали применять в онкологии, хирургии, дерматологии и стоматологии, а с 1974 г. лазерная терапия (ЛТ) входит в стандарт государственной медицинской помощи. С 1981 г. по настоящее время в Москве (ИПЛИТ РАН)

под руководством проф. Т.И. Кару проводятся фундаментальные исследования в области изучения первичных механизмов лазерной биомодуляции, результаты которых известны во всем мире [9].

Лазерная терапия получила новый мощный толчок в развитии после создания в 1986 г. Института лазерной хирургии РФ (позднее переименованного в ФГБУ «ГНЦ ЛМ ФМБА России»), который основал и длительное время возглавлял член-корреспондент РАМН, профессор О.К. Скобелкин.

В ГНЦ ЛМ проводились и проводятся масштабные исследования, в том числе механизмов взаимодействия НИЛИ с живыми тканями, научные конференции и курсы повышения квалификации для врачей, разрабатываются новые методики ЛТ. За годы существования института было издано множество методических рекомендаций для врачей, а также научной и информационно-методической литературы.

МЕХАНИЗМЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НИЛИ

Лазерная терапия — метод физиотерапии, основанный на иницировании посредством воздействия НИЛИ ответных физиологических реакций организма человека, направленных на восстановление нарушений на всех уровнях регулирования. То есть сам по себе лазерный свет не является терапевтическим агентом, действует абсолютно неспецифично, но как бы устраняет препятствия, мешающие саморегулированию, саногенезу, способствует осуществлению процессов репарации [10].

Лазерный свет в терапии — внешний регулятор клеточной биохимической активности и физиологических функций организма в целом. Принципиально важно понимать взаимодействие НИЛИ с биологическими объектами в виде многоступенчатого процесса, развивающегося после первичного акта поглощения энергии фотона. Обычно выделяют два независимых этапа со своими механизмами: первичный процесс и вторичные ответные реакции. Поскольку при изучении терапевтических эффектов лазерного воздействия также рассматриваются клинические аспекты, в медицинской литературе чаще всего условно добавляют и их *первичные процессы* (изменение состояния электронных уровней молекул живого вещества, стереохимическая перестройка молекул, локальные термодинамические сдвиги, возникновение повышенной концентрации Ca^{2+} в цитозоле); *вторичные эффекты* (распространение волн повышенной концентрации Ca^{2+} в клетке и между клеток, стимуляция (или угнетение) Ca^{2+} -зависимых биопроцессов на клеточном уровне, изменение функционального состояния как отдельных систем биологической клетки, так и организма в целом); *эффекты последствия* (образование продуктов тканевого обмена, отклик систем иммунного, нейрогуморального, эндокринного регулирования и т. д.).

Вторичные эффекты представляют собой целый комплекс адаптационных и компенсаторных реакций в тканях, органах и целостном живом организме, направленных на его восстановление, возникающих в результате лазер-индуцированных изменений исходно на клеточном уровне, а именно: усиление метаболизма клеток и повышение их функционального состояния; активация пролиферации, синтеза и высвобождения факторов роста; подавление избыточной пролиферативной активности (иногда);

нормализация репаративных процессов; противовоспалительное действие; улучшение микро- и макрогемодинамики; повышение уровня трофического обеспечения тканей; анальгезия; иммуномодулирующее действие; повышение функционального состояния различных органов и систем через рефлекторные механизмы регулирования [10].

Следует отметить, что первоначально существовала гипотеза, что для первичного воздействия лазерного излучения на клеточные структуры необходимо существование акцепторов воздействия. Для широко применявшегося в 1970–1980-х гг. гелий-неонового лазера (633 нм) первичными акцепторами излучения считались супероксиддисмутаза (СОД) и гематопорфирин, которые действительно обладают небольшим поглощением при данной длине волны. С одной стороны, опровержением данной гипотезы является терапевтическое действие инфракрасного (ИК) лазера, излучение которого осуществляется при 904 нм, где нет полос поглощения, связанных с электронными переходами у биологически важных молекул [10]. С другой стороны, по эффективности (а также величине коэффициента поглощения) имеющийся арсенал излучающих головок для аппарата лазерной терапии (АЛТ) «Матрикс» можно условно разделить на 2 основные группы: длина волны НИЛИ более 0,63 мкм и менее 0,53 мкм. Этим и определяются различия в мощности излучения и времени экспозиции. Напрашивается предположение, что наиболее эффективно использовать лазерное излучение с длиной волны 0,405 мкм (405 нм), при которой отмечается максимум поглощения как для эритроцитов (стимуляция трофического обеспечения тканей), так и для иммунокомпетентных клеток (стимуляция иммунитета). Эта длина волны является классической полосой Соре, характеризующей максимум поглощения для гематопорфирина, входящего в структуру гемоглобина эритроцитов, а также эндогенных порфиринов, связанных с ДНК лимфоцитов и в зависимости от концентрации способных влиять на пролиферацию этих клеток [11–13]. Это объясняет изменение выработки интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-6) лимфоцитами после облучения гелий-неоновым лазером. Центром «Матрикс» разработана и серийно выпускается излучающая головка «КЛ-ВЛОК-405» к АЛТ «Матрикс-ВЛОК» для реализации методики внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) с оптимальными параметрами как по длине волны, так и по мощности лазерного излучения — методики «ВЛОК-405» [11].

Концепция механизма биологического действия НИЛИ, предложенная С.В. Москвиным, основана на том, что для объяснения принципов воздействия НИЛИ на клетки и ткани организма человека и животных нельзя полагаться только на механизмы рецепторного действия конкретной длины волны лазерного излучения. Эта точка зрения справедлива и не ограничивает возможности использования лазерных аппаратов ближнего ИК-диапазона. Однако в ЛТ существует направление фотодинамической терапии (ФДТ) для лечения онкологических заболеваний, которое базируется на использовании акцепторов лазерного излучения (фотосенсибилизаторов) и источников лазерного излучения в спектре поглощения каждой группы фотосенсибилизаторов (порфирины, хлорины, фталоцианины). Механизм действия представляет собой фотодинамический эффект (ФДЭ). Возникает при переносе энергии от возбужденных молекул фотосенсибилизатора на молекулы кислорода с переводом их в высокореактивное синглетное состояние. В дальнейшем в клетках развивается цепь более или менее

одинаковых реакций, связанных с активными формами кислорода, приводящих при ФДТ к гибели патогенной ткани, например опухолевой [14].

Генерация синглетного кислорода светом в биосистемах возможна и без сенсбилизации [15, 16]. Для этого необходимо узкополосное (квазимонохроматическое) излучение в определенных спектральных интервалах видимого и ближнего ИК-диапазона, соответствующих полосам поглощения растворенного в водной среде молекулярного кислорода.

В начале 1990-х годов С.Д. Захаровым, А.В. Ивановым с коллегами в цикле исследований на эритроцитах (ЭЦ) человека [15, 17–19] и растворах альбумина [20] были сняты «спектры действия», которые были идентифицированы как кислородные полосы поглощения с максимумами при 587, 639, 762, 1264 нм. Из сравнения этих спектров следует, что биологические эффекты (изменение упругости мембраны ЭЦ) обусловлены прямой фотогенерацией синглетного кислорода, причем наиболее эффективным является излучение в полосе 1264–1270 нм.

Согласно мнению авторов акцептором фотонов, запускающую наблюдаемые биологические эффекты во всех исследованных спектральных участках видимого и ближнего ИК-диапазона, является молекула кислорода. Присутствуя во всех живых биосистемах, кислород является неспецифическим первичным фотоакцептором, чем можно объяснить удивительную широту терапевтических эффектов НИЛИ. Явление, названное светокислородным эффектом (СКЭ) [16], представляет собой один из основных однозначно установленных механизмов низкоинтенсивной лазерной терапии (НЛТ).

Проведенное Ю.В. Алексеевым, Т.Г. Бархиной, А.В. Ивановым с соавт. (2018) исследование впервые показало, что СКЭ и ФДЭ оказывают специфическое воздействие на клетки белой крови. Общность механизмов СКЭ и ФДЭ создает основу для разработки методик беспрепаратной фототерапии ряда заболеваний — светокислородной терапии и является основой для разработки медико-технических требований на новые образцы лазерной медицинской аппаратуры. Варьируя параметры лазерного излучения, можно добиться как цитотоксического, цитостатического эффектов, так и эффектов ускорения репаративных процессов [21].

С использованием лазерного излучения с длиной волны 1270 нм нами было показано дозозависимое угнетение реакции антиген-антитело в эксперименте на мышцах за счет конформационного изменения стафилококкового белка (50 кДа, что по молекулярной массе соответствует белку А — 40–60 кДа) после облучения различными дозами — от 140 Дж/см² до 374 Дж/см². Этот эксперимент можно использовать для калибровки уровня воздействия лазерного излучения.

В научной литературе в настоящее время распространена концепция механизма биологического действия НИЛИ, автором которой является Т.Й. Кару (2000). Первичные механизмы биологического действия НИЛИ на клеточном уровне начинаются с активации работы митохондрий и усиленного высвобождения АТФ вследствие (как вариант) фотовозбуждения определенных центров в молекуле цитохром-с-оксидазы эукариотических клеток (например, CuA и CuB) или в цитохромных комплексах митохондрий, что в целом влияет на редокс-состояние этих центров и скорость передачи электронов в молекуле [23, 24].

В научной литературе также представлен возможный механизм действия суперимпульсного лазерного излучения с длиной волны 904 нм для НЛТ ожоговых ран. По мнению А. Gupta et al. (2014), первоначально свет поглощается митохондриальным хромофором (фотоакцептором) и вызывает увеличение выработки АТФ, активных форм кислорода (АФК) и диссоциацию оксида азота (NO), что, в свою очередь, приводит к изменениям клеточного окислительно-восстановительного потенциала, уровней Ca²⁺, K⁺, цАМФ и pH и индуцирует несколько факторов транскрипции (HIF-1 α , NF- κ B, AP-1). Цепочка транскрипции и амплификации фотосигнала, индуцированная фотонами, приводит к увеличению пролиферации клеток, их подвижности, продукции факторов роста и аккумуляции внеклеточного матрикса. Низкоэнергетический суперимпульсный лазер (904 нм) при мощности 0,4 мВт/см² с дозой облучения 0,2 Дж/см² снижает воспалительную реакцию за счет снижения уровней ФНО- α и экспрессии белка NF- κ B, а также активирует маркеры ангиогенеза (VEGF, HIF-1), усиливает клеточную пролиферацию и миграцию клеток (FGFR-1), способствуют накоплению коллагена [25].

Было разработано контролируемое исследование *ex vivo*, в котором бронхи крысы Wistar были вскрыты и помещены в устройство для ванн для органов с ФНО- α или без него. НИЛИ с длиной волны 655 нм и дозой 2,6 Дж/см², направленные перпендикулярно точке в середине рассеченных бронхов, частично снизили гиперреактивность бронхиальной гладкой мускулатуры (БГМ) к холинергическим агонистам, восстановили релаксацию БГМ к изопротеренолу и уменьшили ФНО- α мРНК экспрессию. Антагонист NF- κ B блокировал воздействие НИЛИ на дисфункцию воспаленного БГМ. Результаты, полученные в этой работе, показывают, что влияние НИЛИ на изменения реактивности гладких мышц дыхательных путей, наблюдаемые при экспериментальном остром воспалении легких, индуцированном ФНО- α , по-видимому, зависит от активации NF- κ B [26].

НИЛИ контролирует гиперреактивность бронхов (ГРБ), связанную с повышенной экспрессией RhoA, а также провоспалительные медиаторы, связанные с NF- κ B при остром воспалении легких. V.R. Silva et al. (2014) проведено исследование, показывающее возможность НИЛИ снизить как ГРБ, так и цитокины Th2 при аллергической астме. В эксперименте на мышцах проведено исследование реактивности бронхов и оценена воспалительная реакция легких после провокации антигеном. ГРБ измеряли с помощью кривых доза — ответ для ацетилхолина. Некоторых животных предварительно обрабатывали ингибитором RhoA перед антигеном. НИЛИ (660 нм, 30 мВт и 5,4 Дж) направляли на кожу над правым верхним бронхом, в работе использовали два протокола облучения. Снижение ГРБ после НИЛИ совпало с более низкой экспрессией RhoA в бронхиальных мышцах, а также с уменьшением содержания эозинофилов и эотаксина. НИЛИ также снижает экспрессию молекулы межклеточной адгезии 1-го типа (intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1)) и цитокинов Th2, а также уровни преобразователя сигнала и активатора транскрипции 6 (STAT6) в легких зараженных мышей. Результаты исследования показали, что НИЛИ снижает ГРБ с помощью RhoA и уменьшает аллергическое воспаление легких с помощью STAT6 [27].

На экспериментальной модели, вызванной клещами домашней пыли (House dust mite, HDM), проведен вы-

бор оптимальной дозы НИЛИ. Мышам Balb/c вводили 100 мкг/животное НДМ и НИЛИ (диодный лазер: 660 нм, 100 мВт и 4 различные дозы: 1 Дж, 3 Дж, 5 Дж и 7,5 Дж) в течение 16 дней. Через 24 ч проводили исследование воспалительных, функциональных и структурных параметров. Результаты показали, что НИЛИ способно модулировать наблюдаемое воспаление легких за счет уменьшения количества клеток в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ), а также снижения процента нейтрофилов, эозинофилов и Т-лимфоцитов. С другой стороны, НИЛИ повышало уровень ИЛ-10 и снижало уровни ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 в БАЛ. НИЛИ удалось снизить выработку слизи, перибронхиальных эозинофилов, отложения коллагена, индекса бронхоспазма, а также утолщения бронхов и мышц органов респираторного тракта. Авторы пришли к выводу, что использование НИЛИ при лечении хронического воспаления дыхательных путей ослабляет воспалительный процесс и снижает функциональные и структурные параметры. Лазерное излучение с дозами 1 Дж и 3 Дж показало лучшие результаты. Таким образом, фотобиомодуляция может считаться перспективным средством лечения хронического легочного аллергического воспаления, наблюдаемого, например, при бронхиальной астме [28].

Макрофаги и резидентная микроглия играют важную роль во вторичной реакции нейровоспаления после повреждения спинного мозга. Перепрограммирование поляризации макрофагов/микроглии является важной стратегией восстановления повреждений спинного мозга. НИЛИ широко используется при нейротравмах и нейродегенеративных заболеваниях. В исследовании применялась НЛТ на модели крысы с раздавливанием спинного мозга. При использовании иммунофлуоресценции, проточной цитометрии, количественной ПЦР с обратной транскрипцией в реальном времени и методов вестерн-блоттинга было обнаружено, что НЛТ изменяет состояние поляризации до тенденции М2. Больше количество нейронов выжило в месте повреждения, что сопровождалось более высокими показателями по шкале локомоторной оценки Бассо — Битти — Бреснахана у крыс в группе НИЛИ. Кроме того, НЛТ повышала экспрессию ИЛ-4 и ИЛ-13. Результаты этого исследования показывают, что НИЛИ может уменьшить воспаление, регулировать поляризацию макрофагов/микроглии и способствовать выживанию нейронов. Это свидетельствует о том, что данный вид терапии может эффективно использоваться в клиническом лечении травм спинного мозга [29].

В ответ на стимулы в микросреде макрофаги принимают фенотип М1 или М2 для координации процесса восстановления тканей. Фотобиомодуляция (ФБМ) играет важную роль в модуляции острого воспаления, включая приток клеток, поляризацию макрофагов и высвобождение медиаторов воспаления. Целью приведенного исследования было оценить влияние красных и инфракрасных низкоинтенсивных лазерных излучений на экспрессию мРНК цитокинов и хемокинов в макрофагах, поляризованных по фенотипам М1 и М2. Макрофаги J774, активированные для индукции фенотипов М1 (липолисахарид + интерферон гамма) или М2 (ИЛ-4), облучали красным или инфракрасным лазерным излучением (1 Дж). Через 4 ч и 24 ч экспрессию генов анализировали с помощью кПЦР. НИЛИ при 660 нм снижало экспрессию мРНК CCL3, CXCL2 и ФНО- α в макрофагах М1 и CXCL2 в макрофагах М2 через 4 ч после облучения. Аналогичным образом НИЛИ при 780 нм снижало

уровни экспрессии мРНК CCL3 и ИЛ-6 макрофагами М1 через 24 ч после облучения. Более того, НИЛИ при 780 нм увеличивало экспрессию мРНК TGF- β 1 через 4 ч после облучения и снижало экспрессию этого гена через 24 ч в макрофагах М2. Хотя красные и инфракрасные НИЛИ были способны модулировать и уменьшать маркеры, связанные с М1/М2а, инфракрасное лазерное облучение способствовало временному увеличению экспрессии TGF- β 1 в макрофагах М2. Таким образом, в зависимости от времени, в течение которого ФБМ применяется на поврежденной ткани, различные параметры могут способствовать достижению оптимальных результатов за счет модуляции определенных фенотипов макрофагов [30].

Эффекты, полученные при использовании НИЛИ с длиной волны 655–660 нм, могут быть опосредованы через возможную активацию эндогенных порфиринов или активацию супероксиддисмутазы по фотоакцепторному механизму воздействия НИЛИ. Возможно, полученные с помощью ФБМ эффекты обусловлены локальными термодинамическими сдвигами вследствие повышенной концентрации Ca^{2+} в цитозоле, согласно теории С.В. Москвина. Также не исключен механизм действия НИЛИ на клетки через активацию работы митохондрий и усиленного высвобождения АТФ. Вопрос конкретного механизма действия является дискуссионным, но имеющим под собой основание из нескольких версий. Для биологического действия лазерного излучения с длиной волны 904 нм подходит концепция С.В. Москвина. Однако А. Gupta et al. (2014) считают, что первоначально излучение с длиной волны с 904 нм поглощается митохондриальным хромофором (фотоакцептором) и вызывает увеличение выработки АТФ. Хотя в представленном перечне длин волн, способных увеличить синтез АТФ в выделенных митохондриях, длины волны 904 нм нет, что может говорить о появлении новых исследовательских данных.

Проведено исследование влияния НИЛИ с использованием источника лазерного излучения с длиной волны 810 нм, выходной мощностью 80 мВт и дозой 8 Дж/см² на бронхиальную астму (БА) у крыс в сравнении с действием глюкокортикоида будесонида. Обострение БА вызывали провокацией и повторным воздействием яичного альбумина. Затем крыс лечили НИЛИ или суспензией будесонида. Было показано, что НИЛИ при 8 Дж/см² 1 р/сут в течение 21 дня может облегчить патологическое повреждение и воспаление дыхательных путей при БА у крыс. Исследование показало, что НИЛИ может снизить общее количество клеток и эозинофилов в ЖБАЛ. НИЛИ может снижать уровни ИЛ-4 и повышать уровни IFN- γ в ЖБАЛ и сыворотке, в то же время снижая уровни общего IgE. Анализ проточной цитометрии показал, что НИЛИ может регулировать дисбаланс Th1/Th2 у крыс с БА. НИЛИ оказывало воздействие, аналогичное действию будесонида. Эти данные позволяют предположить, что механизм лечения БА НИЛИ заключается в корректировке дисбаланса Th1/Th2. Таким образом, НИЛИ может заменить некоторые эффекты будесонида при лечении БА, тем самым уменьшая риск возникновения побочных эффектов ГКС [31].

Проведено исследование, направленное на изучение воздействия НИЛИ на ЛПС-индуцированный легочный и внелегочный острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) у мышей Balb/c. Лазер (длина волны — 830 нм, мощность — 35 мВт, доза — 9 Дж/см², время облучения — 80 с на точку, 3 точки на облучение) применялся при пря-

мом контакте с кожей через 1 ч после введения липополисахарида (ЛПС). Мышей распределяли по контролю (n=6; фосфатный буферный раствор), с ОРДС (n=7; ЛПС оротрахеально 10 мкг/мышь), ОРДС (n=7; ЛПС внутрибрюшинно 100 мкг/мышь), ОРДС ОТ + лазер (n=9; ЛПС интратрахеально 10 мкг/мышь), ОРДС + Laser (n=9; ЛПС внутрибрюшинно 100 мкг/мышь). Через 24 ч после последнего введения ЛПС мышей изучали на предмет воспаления легких по общему и дифференциальному количеству клеток, а также уровням цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, КС и ФНО- α) в ЖБАЛ путем анализа количества нейтрофилов в паренхиме легких. Отмечено, что НИЛИ значительно снижает легочное и внелегочное воспаление при ЛПС-индуцированном ОРДС, о чем свидетельствует снижение общего количества клеток ($p < 0,001$) и нейтрофилов ($p < 0,001$) в ЖБАЛ, снижение уровней ИЛ-1 β , ИЛ-6, КС и TNF- α в БАЛ и сыворотке крови ($p < 0,001$), а также количество нейтрофилов в паренхиме легкого ($p < 0,001$). НИЛИ эффективно для уменьшения легочного воспаления как в легочной, так и во внелегочной модели ЛПС-индуцированного ОРДС [32].

В настоящее время разработана высокопроизводительная система визуализации одноклеточной ФБМ с помощью мультиспектральных лазеров в ближней инфракрасной (БИК) области в культивируемых Т-клетках. Обычно биологические хромофоры показывают несколько пиков поглощения, что дало основание для проведения авторами исследования по выявлению эффектов ФБМ комбинацией двух длин волн только в определенном диапазоне освещенности, а не одной длиной волны БИК-света. Для эффективного анализа широкого спектра комбинаций мультиспектрального БИК-света при различных уровнях освещенности W. Katagiri et al. (2020) разработали новую оптическую платформу, оснащенную двумя различными длинами волн БИК-лазеров, путем высокопроизводительного многократного дозирования для получения изображений в реальном времени с одной клетки. Две длины волн — 1064 и 1270 нм были выбраны на основании их фотобиомодулирующих эффектов, описанных в литературе. Специальная комбинация длин волн при низкой плотности мощности (от 250 до 400 мВт/см² для 1064 нм и от 55 до 65 мВт/см² для 1270 нм) модулирует ретроградную передачу сигналов митохондрий, включая внутриклеточный кальций и активные формы кислорода в Т-клетках. Расчет связывания оксида азота (NO) с цитохром-с-оксидазой в соответствии с зависимой от времени теорией функционала плотности указывает на то, что освещение БИК-светом может приводить к высвобождению NO, который может быть вовлечен в эти изменения. Представленная в данном исследовании оптическая платформа является мощным инструментом для изучения причинно-следственной связи между определенным параметром БИК-излучения и его биологическими эффектами. Это исследование показывает, что воздействие лазерного излучения в ближнем ИК-диапазоне на клетки организма реализуется через митохондрии и внутриклеточный кальций [33].

КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ

Проведение медикаментозной терапии в сочетании с внутривенной ЛТ у пациентов с ревматоидным артритом с использованием аппарата «Матрикс-ВЛОК» («Матрикс», Россия) при длине волны 635 нм, мощности 1,5–2,0 мВт с последующей сменой на длину волны 365 нм и мощность

1,0 мВт приводило к более раннему и быстрому снижению активности процесса и способствовало наступлению ремиссии у большего числа пациентов, чем традиционная медикаментозная терапия, а также показало изменение баланса цитокинового профиля: снижение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6) и увеличение уровня ИЛ-4. ВЛОК при ревматоидном артрите показало положительную динамику показателей цитокинового профиля и улучшение течения заболевания [34].

Изучение динамики уровня ИЛ-1 β , ИЛ-4, ФНО- α было проведено при обследовании 68 больных с плевральным выпотом различной этиологии под воздействием НИЛИ. Больные случайным методом были разделены на 2 группы: контроля (n=30) и основную (n=38). В зависимости от этиологии плеврального выпота больные обеих групп были разделены на 3 подгруппы. Группу сравнения составили 15 здоровых доноров с сопоставимыми характеристиками по полу и возрасту. Больные контрольной группы получали только медикаментозную терапию в соответствии с этиологией плеврального выпота. Больные основной группы дополнительно в комплексном лечении получали ВЛОК. У всех больных определяли уровень содержания ИЛ-1 β , ИЛ-4 и ФНО- α в сыворотке крови до начала терапии, в 1–2-й день госпитализации и через 10–14 дней от начала лечения. ЛТ осуществлялась по методике Н.А. Стоговой аппаратом «Матрикс-ВЛОК» («Матрикс», Россия) длиной волны 365 нм, выходной мощностью 1–1,5 мВт в непрерывном режиме длительностью 10 мин. Курс лечения составлял 10 процедур. Содержание ИЛ-1 β до лечения в обеих группах у всех больных в сравнении с показателями здоровых людей было повышено независимо от причины, приведшей к возникновению плеврального выпота. После лечения содержание ФНО- α достоверно снизилось только в основной группе. На фоне лечения в основной группе произошло достоверное повышение уровня ИЛ-4. В группе контроля достоверной динамики содержания ИЛ-4 не выявлено. При включении в комплексное лечение больных с плевральным выпотом различной этиологии НИЛИ способствует устранению дисбаланса в соотношении провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, что демонстрирует противовоспалительное действие указанной терапии. Это свидетельствует о возможности применения НИЛИ в комплексном лечении больных с плевральным выпотом различной этиологии [35].

Исследовано влияние гелий-неонового лазера на отложение внеклеточного матрикса, экспрессию хемокинов и ангиогенез в экспериментальных поражениях при параккоцидиоидомикозе. На 7, 8 и 9-й день после инфицирования рану каждого животного обрабатывали гелий-неоновым лазером с длиной волны 632,8 нм в дозе 3 Дж/см². На 10-й день после инфицирования раны исследовали гистологическими и иммуногистохимическими методами. Результаты показали, что поражения, обработанные лазером, были менее обширными, чем необработанные, и состояли в основном из макрофагов и лимфоцитов. Высокая экспрессия ИЛ-1 β была показана в группе, не получавшей лечения, тогда как у животных, получавших лечение лазером, экспрессия была недостаточной. С другой стороны, было обнаружено, что экспрессия CXCL-10 (интерферон-гамма индуцируемый белок — 10) снижена у нелеченых животных и довольно интенсивна и хорошо распределяется у животных, обработанных лазером. Кроме того, в необработанных поражениях фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС) был

представлен на небольшом участке вблизи центра поражения и имел высокую иммунореактивность к индуцируемому гипоксией фактору-1 (HIF-1), тогда как в обработанных лазером поражениях ФРЭС был представлен вокруг кровеносных сосудов, а иммунореактивность к HIF-1 была незначительной. Поражения, обработанные лазером, представляли намного больше ретикулярных волокон и отложений коллагена по сравнению с необработанными поражениями. Результаты исследования показывают, что лазер эффективен для минимизации местных эффектов, наблюдаемых при паракокцидиомикозе, и может быть эффективным средством лечения этой инфекции, ускоряя процесс репарации [36].

Основной причиной смертности от инфекции COVID-19 является ОРДС. Современные методы лечения на основе лекарств имеют ограниченную эффективность, являются дорогостоящими, обладают потенциально отрицательными побочными эффектами. Напротив, ФБМ, которая включает периодическое кратковременное воздействие красного или ИК-света, является неинвазивным, безопасным и доступным методом, который в настоящее время используется для лечения широкого спектра заболеваний с сопутствующими воспалительными состояниями. Воздействие ИК-света в течение двух 10-минутных периодов высокой интенсивности в день вызывает заметное снижение TLR-4-зависимого пути воспалительного ответа, который связан с началом «цитокинового шторма» у пациентов с COVID-19. Воздействие ИК-света приводило к значительному снижению активности NF- κ B и AP1, как измерено с помощью анализа репортерного гена; снижению экспрессии маркерных генов воспаления ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- α , INF- α и INF- β , как определено с помощью анализа экспрессии гена qPCR; и снижению секретируемого цитокина ИЛ-6 на 80%. Все эти изменения произошли всего через 48 ч лечения. Предполагается, что лежащий в основе клеточный механизм, включающий модуляцию АФК, может подавлять иммунный ответ хозяина после воздействия ИК-света, что приводит к уменьшению воспаления. Технические параметры, связанные с источниками света и условиями воздействия, по данным наблюдения, возможно использовать в клинической практике для снижения негативных последствий COVID-19 [37].

Многие осложнения обусловлены недостаточным иммунным ответом, интенсивным высвобождением провоспалительных цитокинов, которые могут повредить структуру органов, например, таких, как легкие. Таким образом, возникает гипотеза о том, что ФБМ с использованием НИЛИ может быть союзником в лечении пациентов с COVID-19, поскольку она способствует повышению эффективности ответа иммунной защиты, восстановлению тканей, уменьшению уровня провоспалительных цитокинов. Исследования показали влияние ФБМ на предотвращение развития тромбоза и положительный эффект репаративных процессов во время вирусной инфекции с использованием внутрисосудистого облучения, связанного с фталометилем D. Показано, что ФБМ улучшила респираторные индексы, уменьшила индекс воспаления у пациентов с тяжелой формой COVID-19. В одной серии случаев сообщалось о клиническом улучшении после ФБМ у 14 пациентов с острым COVID-19, при реабилитации у 24 пациентов и в качестве профилактического лечения у 70 человек. Одно клиническое исследование 30 пациентов с тяжелой формой COVID-19, которым требовалась

инвазивная механическая вентиляция, показало, что статическое магнитное поле ФБМ статистически не отличалось от плацебо по продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии, но улучшило функцию диафрагмальных мышц и вентиляцию и уменьшило выраженность воспаления. Можно предположить, что ФБМ способна играть положительную роль в лечении COVID-19 [38]. Тем не менее потребность в дополнительных клинических испытаниях в этой области остается, так как нет достаточных научных доказательств относительно эффектов ФБМ и заболевания COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные данные о клеточных механизмах воздействия НИЛИ, накопленный опыт применения указанного вида терапии при воспалении различного генеза, как специфического, так и неспецифического, доказанная способность НИЛИ оказывать влияние на снижение воспаления, индукцию регенерации, восстановление физиологических свойств различных органов и тканей свидетельствуют о возможности применения НИЛИ и ФБМ в лечении пациентов с иммуноопосредованными заболеваниями, в том числе аллергическими.

Литература

- Ohshiro T. Light and life: a review of low reactive-level laser therapy, following 13 year's experience in over 12000 patients. *Laser Therapy*. 1993;5(1):5–22.
- Zhou Y.C. LLLT in the people's republic of China. *Laser Therapy*. 1991;3(1):5–9.
- McKibbin L.S., Downie R. LLLT in Canada. *Laser Ther*. 1991;3(1):45–47.
- Baxter G.D., Bell A.J., Allen J.M., Ravey J. Low level laser therapy: current clinical practice in Northern Ireland. *Physiotherapy*. 1991;77(3):171–178.
- Lap V.C., Duet T.C., Cuong D.K. Low-level laser therapy: The experience in Vietnam. *Laser Therapy*. 1994;6(1):62.
- Ailioaie C., Chiran D.A., Ailioaie L.M. Laser blood irradiation in juvenile idiopathic arthritis — case study. Conference WALT. Abstracts. Lemesos, Cyprus. 2006:181.
- Korepanov V.I. State of the art of laser therapy in Russia: a brief overview. *Laser Therapy*. 1997;9(1):41–42.
- Skobelkin O. Achievements low level laser therapy in Russia. *Laser Therapy*. 1994;6(1):12.
- Москвин С.В. Основы лазерной терапии. Т. 1. Москва — Тверь: Триада; 2016:15–16. [Moskvin S.V. Fundamentals of laser therapy. T. 1. Moskva — Tver': Triada; 2016:15–16 (in Russ.).]
- Москвин С.В. Эффективность лазерной терапии. Т. 2. Москва — Тверь: Триада; 2014:48–103. [Moskvin S.V. Efficiency of laser therapy. T. 2. Moskva — Tver': Triada; 2014:48–103 (in Russ.).]
- Гейниц А.В., Москвин С.В. Новые технологии внутривенного лазерного облучения крови: «ВЛОК+УФОК» и «ВЛОК-405». Москва — Тверь: Триада; 2010:14–19. [Heinitz A.V., Moskvin S.V. New technologies of intravenous laser irradiation of blood: «VLOK+UFOK» and «VLOK-405». Moskva — Tver': Triada; 2010:14–19 (in Russ.).]
- Muzyka V., Bogovski S., Viitak A., Veidebaum T. Alterations of heme metabolism in lymphocytes and metal content in blood plasma as markers of diesel fuels effects on human organism. *Sci. Total Environ*. 2002;286(1–3):73–81. DOI: 10.1016/S0048-9697(01)00964-0.
- Novoselova E.G., Cherenkov D.A., Glushkova O.V., Novoselova T.V. et al. Effect of low-intensity laser radiation (632.8 nm) on immune cells isolated from mice. *Biofizika*. 2006;51(3):509–518.
- Алексеев Ю.В., Захаров С.Д., Иванов А.В. Фотодинамический и светокислородный эффекты: общность и различия. *Лазерная медицина*. 2012;16(4):4–9. [Alekseev Yu.V., Zakharov S.D., Ivanov A.V. Photodynamic and light-oxygen effects: commonality and differences. *Lazernaya medicina*. 2012;16(4):4–9 (in Russ.).]
- Захаров С.Д., Еремеев Б.В., Перов С.Н. Сравнение эффектов лазерного воздействия на длинах волн 1,26 и 0,63 мкм на эритроциты. Краткие сообщения по физике ФИАН. 1989;1:15–16. [Zakharov S.D., Eremeyev B.V., Perov S.N. Comparison of the effects of laser exposure at wavelengths of 1.26 and 0.63 μ m on erythrocytes. Short reports on physics at the Russian Academy of Sciences. 1989;1:15–16 (in Russ.).]
- Захаров С.Д., Иванов А.В. Светокислородный эффект в клетках и перспективы его применения в терапии опухолей. *Квантовая электроника*. 1999;29(3):192–214. [Zakharov S.D., Ivanov A.V. Light-oxygen effect in cells and prospects for its application in tumor therapy. *Kvantovaya e'lektronika*. 1999;29(3):192–214 (in Russ.).]

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

ЖИЗНЬ С ГИПОФОСФАТАЗИЕЙ (ГФФ)

КОГДА ЖИЗНЬ - БОЛЬ...*



* По результатам исследований HIPS/HOST 86.4% детей с гипофосфатазией испытывают болевой синдром¹

Литература: 1. Rush, E.T., Moseley, S. & Petryk, A. Burden of disease in pediatric patients with hypophosphatasia: results from the HPP Impact Patient Survey and the HPP Outcomes Study Telephone interview. Orphanet J Rare Dis 14, 201 (2019).

Реклама

Swixx BioPharma

ООО «Свикс Биофарма»
125047, г. Москва, 1-я Тверская-Ямская ул.,
д. 23, стр. 1, эт. 5, пом V ком. 4
Тел. +7 495 229 06 61

PM-RU-2021-10-2153

**СНИЖЕНА
ЩЕЛОЧНАЯ ФОСФАТАЗА?
ИСКЛЮЧИТЕ
ГИПОФОСФАТАЗИЮ!**

Правила оформления статей, представляемых к публикации в РМЖ

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

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

Титульный лист должен содержать:

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

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

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

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

Резюме к обзору литературы не структурируется.

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

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

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

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

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

Пример оформления ссылки на статью в журнале:

Иностранный:

Taghavi S.A., Bazarganipour F., Allan H. et al. Pelvic floor dysfunction and polycystic ovary syndrome. Hum Fertil. 2017;20(4):262–267.

Русскоязычный:

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль воспалительной формы рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155(5):619–625. [Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2013;155(5):619–625 (in Russ.)].

За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

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

Если статья написана коллективом авторов (более 4 человек), то следует помещать в списке литературы фамилии первых трех авторов, а далее ставить «и др.» (et al.). Если авторов 4 и менее, то перечисляют все фамилии.

Ссылку на книгу следует оформлять следующим образом: имя автора (имена авторов), название работы, место издания, издательство, год издания.

Иностранный:

Ringsven M.K., Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Русскоязычный:

Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. М.: Медиа Сфера; 2008. [Gilyarevsky S.R. Myocarditis: modern approaches to diagnosis and treatment. M.: Media Sphere; 2008 (in Russ.)].

Электронные публикации, которым международной организацией International DOI Foundation (<http://www.doi.org>) присвоен цифровой идентификатор объекта (Digital Object Identifier, или DOI), описываются аналогично печатным изданиям, с указанием DOI без точки после него. В этом случае URL не приводится, поскольку DOI позволяет однозначно идентифицировать объект в базах данных, в отличие от сетевого адреса, который может измениться.

Если такого цифрового идентификатора нет, то следует указывать обозначение материалов для электронных ресурсов (Электронный ресурс).

Электронный адрес и дату обращения к документу в сети Интернет приводят всегда.

Голубов К.Э., Смирнова А.Ф., Котлубей Г.В. Диагностика и лечение больных с аденовирусным кератоконъюнктивитом. (Электронный ресурс). URL: <https://eyepress.ru/article.aspx?20833> (дата обращения: 20.12.2018). [Golubov K.E., Smirnova A.F., Kotlubey G.V. Diagnosis and treatment of patients with adenoviral keratoconjunctivitis. (Electronic resource). URL: <https://eyepress.ru/article.aspx?20833> (access date: 12.20.2018) (in Russ.)].

Таблицы должны быть наглядными, компактными и содержать статистически обработанные материалы. Для создания таблиц следует использовать стандартные средства MS Word или Excel. Каждую таблицу нужно набирать через 1,5 интервала на отдельной странице и нумеровать последовательно в порядке первого ее упоминания в тексте. Каждая таблица должна иметь короткое название, а каждый столбец в ней — короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры, расшифрованные в сносках). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. Указать, какие статистические параметры использовались для представления вариативности данных, например, стандартное отклонение или средняя ошибка средней арифметической. В качестве рекомендуемой альтернативы таблицам с большим числом данных следует применять графики. Название таблицы и приведенные сноски должны быть достаточны для понимания представленной в таблице информации без чтения текста статьи.

Рисунки должны быть представлены и в тексте, и самостоятельными файлами и удовлетворять следующим требованиям: расширение файла *.tif, *.jpg, *.png, *.gif; разрешение — не менее 300 dpi (пиксели на дюйм); рисунок должен быть обрезан по краям изображения; ширина рисунка — от 70 до 140 мм, высота — не более 200 мм.

Диаграммы и графики должны быть редактируемыми, черно-белыми или цветными. В гистограммах допустимо чередовать сплошную заливку и узор (штриховка, ромбики и т. п.), в графиках — использовать хорошо различимые маркеры и пунктиры. Все цифровые данные и подписи должны быть хорошо различимыми. Каждый рисунок следует сопровождать краткой подписью, которая вместе с приведенными на рисунке обозначениями должна быть достаточной для того, чтобы понять представленную на рисунке информацию без чтения текста статьи.

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

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

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

2-ая

наиболее частая причина низкого зрения у детей – НЗС¹

1 из 3000

людей живет с НЗС²

>270

генов, ответственных за развитие НЗС, уже выявлено³

90%

пациентов с НЗС предпочли бы сделать генетический анализ^{3,4}

В течение многих лет диагноз НЗС ставился только на основании клинической картины заболевания. Сейчас, благодаря развитию генетики, клинический диагноз – только первый этап на пути постановки окончательного **клинико-генетического диагноза**⁵

Зачем проводить генетический анализ?

- Подтвердить клинический диагноз⁵
- Уточнить прогноз заболевания и спланировать дальнейшую жизнь пациента⁶
- Провести тестирование членов семьи и определить риск наследования⁷
- Принять участие в клинических исследованиях (при соответствии критериям включения)^{1,8}
- Быть готовым к выходу генотерапии^{1,8}
- Получить помощь и поддержку в специализированных пациентских сообществах⁶
- Снять беспокойство и стресс, вызванные неизвестностью⁹

Причинные мутации могут быть выявлены у 60-80% пациентов с НЗС⁵

ГЕНОМ ВИДНЕЕ

Генетическая диагностика Наследственных Заболеваний Сетчатки

Лица на изображении не являются реальными пациентами.

На всей территории РФ компанией ООО «Медконнект» при поддержке ООО «Новartis Фарма» проводится бесплатная **Программа по генетической диагностике пациентов с аутосомно-рецессивным изолированным пигментным ретинитом или врожденным амаврозом Лебера, предположительно вызванными биаллельными мутациями в гене RPE65, и их родственников, и предоставлении информации о заболевании и образе жизни**

1
ЭТАП

Генетический анализ методом NGS (не менее 100 генов, ответственных за развитие НЗС, в т.ч. ген *RPE65*)

2
ЭТАП

Анализ по Сэнгеру для подтверждения найденных на этапе №1 биаллельных мутаций в гене *RPE65*. Только при участии биологических родителей пациента. Возможно участие братьев / сестер пациента



Подробнее:

www.retinagene.ru
retinagene@mdconnect.ru

Горячая линия работает в будние дни
с 10:00 – 19:00 по московскому времени,
звонок бесплатный для всех регионов РФ



8-800-301-04-65



Участие в программе
предусмотрено только
для врачей. Врач:

- отбирает пациентов
- подает заявку
- направляет биоматериал

НЗС – наследственные заболевания сетчатки, NGS – секвенирование нового поколения

*исследование проведено в Великобритании. **Использованные изображения не являются изображениями реальных пациентов

1. Haddad MA, et al. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2007;44:232-40. 2. Sahel et al. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2015. 3. RetNet. Summaries of Genes and Loci Causing Retinal Diseases. [Электронный ресурс] <https://sph.uth.edu/retnet/sum-dis.html#D-graph> Дата доступа 21.01.2021 4. Willis et al. Br J Ophthalmol 2013;97:1148–1154. 5. EYenet. Brave New world: Gene therapy for inherited retinal disease. [Электронный ресурс] <https://www.aao.org/Assets/bef/baef-a092-45b0-9883-c563331546ae/638649294795430000/july-2018-eyenet-supplement-pdf?inline=1> Дата доступа 10.02.2021. 6. Rare Disease UK. The Rare Reality – an insight into the patient and family experience of rare disease. [Электронный ресурс] <https://www.raredisease.org.uk/media/2361/patient-experiences-2015.pdf>, [Дата доступа 10.02.2021] 7. Combs et al. European Journal of Human Genetics 2013; 1209-1213. 8. Chung D, et al. Am J Ophthalmol. 2019; 199: 58-70. 9. Nunn. Orphanet Journal of Rare Diseases 2017;12:29

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

Генетическое тестирование осуществляется лицензированными лабораториями.

228186/Ret/All/06.21/0

ООО «Новartis Фарма», 125315, Москва, Ленинградский пр., д.70.
Тел.: 8 (495) 967 12 70, факс: 8 (495) 969 21 60, www.novartis.ru

NOVARTIS

*В Новый год
возьмите самое лучшее.*

Ваш

www.rmj.ru



Реклама

Сохраняйте надежду, любовь и счастье
в закладке «Жизнь» после регистрации
в наступающем 2022 году!



**ВАША ЕДИНСТВЕННАЯ
ВОЗМОЖНОСТЬ
НАДОЛГО ЗАБЫТЬ
О ГЕРПЕСЕ**



Российская вакцина «Витагерпавак» — единственная в мире поливалентная вакцина для лечения хронической герпесвирусной инфекции (ХГИ) I и II типа



- Применяется в РФ более 19 лет
- Утверждены методические рекомендации МР 3.3.1.0002-10 Федеральным центром гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010 г.

ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИССЛЕДОВАНИЙ:

- Полное прекращение рецидивов 71 %
- Снижение количества рецидивов 20 %
- Уменьшение длительности рецидивов
- Увеличение межрецидивного периода в 3 раза по сравнению с контрольной группой



Реклама

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: АО «ФИРМА «ВИТАФАРМА»

ЗАДАТЬ ВОПРОС ПО ПРИОБРЕТЕНИЮ ВАКЦИНЫ МОЖНО ПО ТЕЛЕФОНАМ:

+7(499) 257-10-90; +7(499) 257-11-95;

E-MAIL: INFO@VITAFARMA.RU / WWW.VITAGERPAVAK.RU

РАЗОбратиться с кислотой более предсказуемо:

pH Быстрые метаболиты CYP2C19 имеют повышенный риск рефрактерности к терапии ИПП по сравнению с медленными метаболитами.¹

pH Фармакодинамический профиль рабепразола характеризуется более быстрым подавлением секреции соляной кислоты по сравнению с другими ИПП, и это также не зависит от генотипа CYP2C19.²



**РАЗО[®] – САМЫЙ
НАЗНАЧАЕМЫЙ
РАБЕПРАЗОЛ^{3*}**

ИПП – ингибиторы протонной помпы

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)

2. Карева Е.Н. Фармакогенетическое управление эффективностью и безопасностью ингибиторов протонных помп. РМЖ. 2021;4:68–73. С.73.

3. Письмо-подтверждение от ООО «Ипсос Комкон» от 10.02.2021 г.*

* Согласно данным исследования PrIndex™ «Мониторинг назначений лекарственных препаратов» 3-й квартал 2020 года, РАЗО[®] занимает первое место в назначениях врачами 16 специальностей амбулаторно-поликлинического звена лекарственных препаратов субстанции Рабепразол в 18 крупных городах России.

