

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И АЛГОРИТМЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

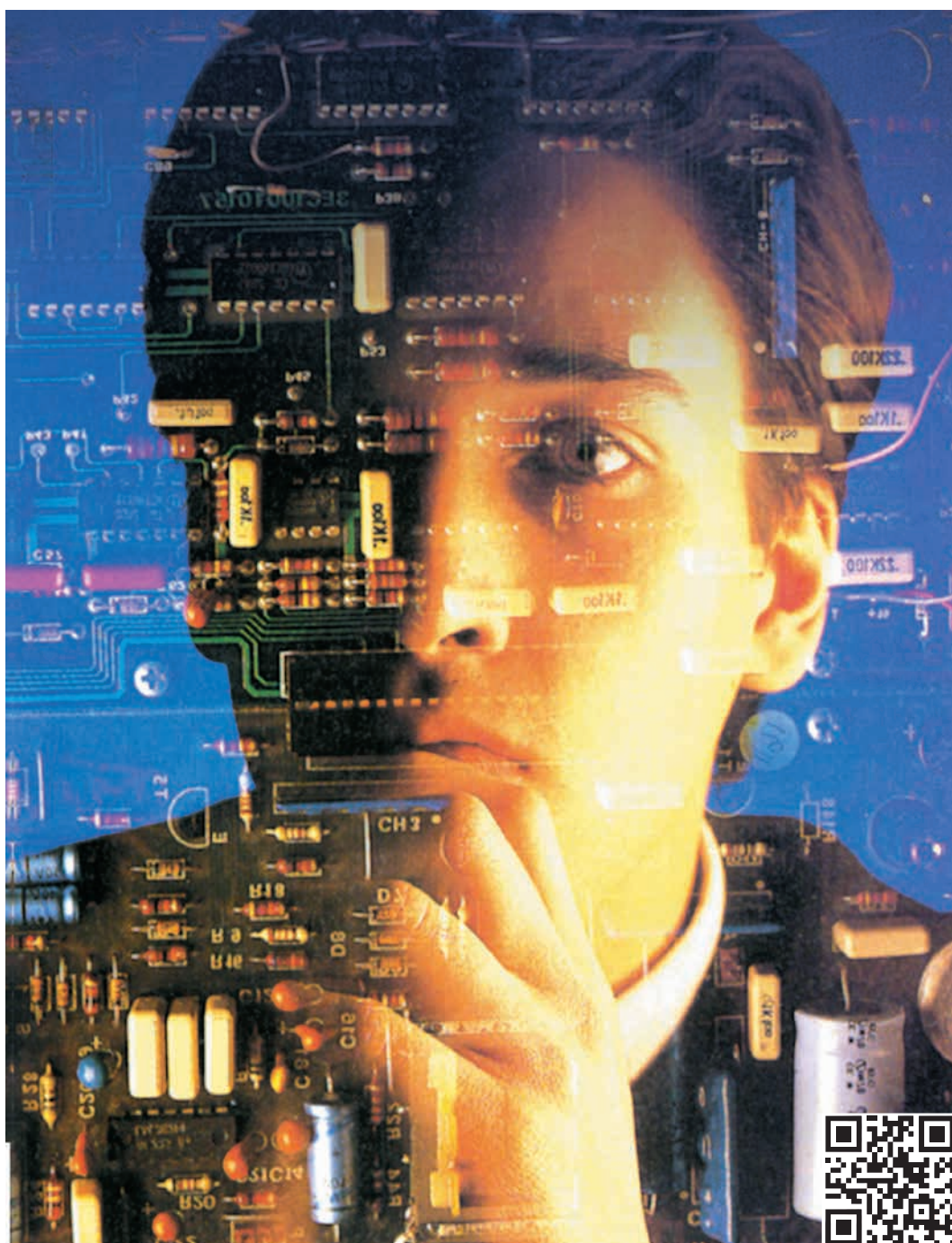
Кишечная микробиота как один из определяющих факторов развития функциональных и органических заболеваний кишечника и перспективная терапевтическая мишень

ПЕДИАТРИЯ

Ботулизм у детей: важность своевременной диагностики и особенности ведения в условиях длительной ИВЛ

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

От чего зависит эффективность ингибиторов протонной помпы и можно ли на это повлиять: к вопросу о фармакогенетическом управлении



INVITRO

Пять причин выбрать группу медицинских компаний ИНВИТРО

- 1 Восемь современных лабораторных комплексов, оснащенных оборудованием от мировых лидеров
- 2 Международный опыт в области лабораторной диагностики, более 2 500 видов лабораторных исследований
- 3 ООО «ИНВИТРО» – лауреат премии Правительства Российской Федерации 2017 года в области качества за достижение значительных результатов в области качества продукции и услуг, а также за внедрение высокоэффективных методов менеджмента качества
- 4 Сотрудничество более чем с 5 000 государственными и частными медицинскими центрами и клиниками
- 5 Поддержка образовательных, научных и диссертационных проектов

Реклама

8 (800) 200-363-0 | invitro.ru

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор ФГБУ «Национальный 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

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «PMЖ»

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

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

Титульный лист должен содержать:

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

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

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

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

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

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

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

Резюме к обзору литературы не структурируется.

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

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

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <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) вывод/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

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

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

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

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

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

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

PMЖ

№ 4, 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

медицинский редактор

М.В. Челюканова

редактор-корректор

В.Н. Калинина

директор по развитию

А.М. Шутая

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

М.М. Андрианова

дизайн

Д.Б. Баранов
В.В. Рочев

отдел распространения

М.В. Казаков
Е.В. Федорова
Е.А. Шиняпина

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 № 291621

Распространяется по подписке (индекс 57972)

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

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ №ФС77-73421 от 03 августа 2018 года

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

За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов без письменного разрешения редакции не допускается

Цена свободная

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

Импакт-фактор РИНЦ 2018 – 0,628

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

31.03.2021

Содержание

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Изучение гепатопротективной активности терпенсодержащего препарата на модели алкогольного повреждения печени <i>А.Б. Выштакалюк, А.А. Парфенов, Ф.И. Маганова, Л.А. Лацерус</i>	4
Современные взгляды на роль кишечной микробиоты в формировании патологии кишечника <i>О.В. Гаус, Д.Г. Беляков</i>	10

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Исследование параметров иммунной системы при профилактике острых респираторных вирусных инфекций препаратом с противовирусной и иммуномодулирующей активностью у здоровых добровольцев <i>Е.Г. Головачева, О.И. Афанасьева, В.В. Попова, А.А. Краснов, А.В. Левина, В.А. Апрятина, С.В. Петленко</i>	17
Клинико-лабораторная характеристика COVID-19 <i>И.В. Маннанова, В.Т. Семенов, Ж.Б. Понежева, В.В. Макашова, А.А. Гришаева, Е.В. Мелехина, А.А. Плоскирева, С.В. Николаева, В.В. Малеев</i>	22

ПЕДИАТРИЯ

Помогаю пациенту, защити себя! Что нужно знать каждому педиатру (пострелиз) <i>П.Г. Габай, Е.Ю. Радциг, А.С. Духанин</i>	26
Дефицит лизосомной кислой липазы — орфанное заболевание в практике педиатра <i>Т.А. Бокова, Е.В. Чибрина</i>	31
Проблемы диагностики и лечения ботулизма у детей: клиническое наблюдение <i>Т.С. Сабинаина, Д.В.Новиков, П.В. Федоров, В.Г. Багаев, Е.В. Мелехина</i>	35

ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Растительный препарат на основе гексанового экстракта <i>Serenoa repens</i> у пациентов с симптомами нижних мочевыводящих путей <i>Г.Г. Кривобородов, Е.И. Тур</i>	40
Хроническая тазовая боль при аденомиозе. Методы лечения <i>А.Э. Эседова, А.М. Меджидова</i>	44

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Работа в ночную смену и гипераммониемия у врачей <i>Е.Ю. Плотникова, О.А. Воросова, Е.Н. Баранова, М.С. Карягина, К.А. Краснов, М.А. Синьков</i>	49
Диагностический триумvirат боли: от понимания — к действию <i>А.Н. Баринев, М.Н. Плужникова</i>	54
Случай успешного лечения мукормикоза околоносовых пазух перед аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток <i>О.И. Долгов, М.О. Попова, С.А. Карпищенко, О.Н. Пинегина, Ю.А. Роднева, Ю.А. Рогачева, И.В. Маркова, Ю.Р. Залялов, С.Н. Бондаренко, Б.В. Афанасьев</i>	59

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Актуальные вопросы использования осельтамивира при гриппе <i>О.В. Фесенко</i>	63
Фармакогенетическое управление эффективностью и безопасностью ингибиторов протонных помп <i>Е.Н. Карева</i>	68
Эффективность, безопасность и приверженность лечению внутривенными бисфосфонатами при постменопаузальном остеопорозе <i>И.Б. Беляева</i>	74
Повышение эффективности терапии хронических дерматозов <i>Ю.Э. Русак, А.В. Горшкова, Е.Н. Ефанова</i>	78

Изучение гепатопротективной активности терпенсодержащего препарата на модели алкогольного повреждения печени

А.Б. Выштакалюк¹, А.А. Парфенов¹, Ф.И. Маганова², к.м.н. Л.А. Лацерус²

¹ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, Казань

²ООО «Инитиум-фарм», Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить возможность применения терпенсодержащего препарата в качестве гепатопротектора.

Материал и методы: опыт проведен на 48 самцах крыс Wistar средней массой 323,5±6,5 г в возрасте 2,5–3,0 мес., разделенных на 8 групп по 6 животных. Для исследования гепатопротективных свойств терпенсодержащей биологически активной добавки (БАД) КардиоОрганик® Омега-3 была взята модель этанол-индуцированной патологии печени при длительном введении 40% этанола в дозе 7 мл на 1 кг массы тела в течение 4 нед. Начиная с 3-й недели от начала введения этанола животным вводили тестируемые вещества (КардиоОрганик® Омега-3, льняное масло в различных концентрациях, препарат экстракта плодов расторопши пятнистой) перорально, продолжая вводить этанол. Затем по окончании введения этанола тестируемые вещества вводили еще 3 дня. По окончании введения всех веществ животных подвергали эвтаназии и осуществляли забор печени и крови для исследований. Проводили наблюдение за общим состоянием, оценивали динамику массы тела животных, биохимические показатели крови, определяли массовый коэффициент и патоморфологические изменения печени.

Результаты исследования: изучаемая терпенсодержащая БАД, как и препарат экстракта плодов расторопши пятнистой, способствовала: нормализации (повышению) уровня АлАТ и γ -глутамилтранспептидазы, резко сниженных в сравнении с нормой из-за нарушения функциональной активности гепатоцитов в результате воздействия алкоголя; сдвигу в сторону нормы (повышению) коэффициента де Ритиса; снижению уровня лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы; нормализации соотношения прямого и непрямого билирубина (повышению прямого и снижению непрямого); нормализации (снижению) уровня общего белка и соотношения альбумина и глобулинов (повышению концентрации альбумина и снижению концентрации глобулинов). Кроме того, под воздействием исследованных веществ было показано улучшение структурно-морфологической организации печени. Наблюдали уменьшение признаков гидropической и зернистой дистрофии, некроза гепатоцитов, а также фибrotических изменений.

Заключение: терпенсодержащий препарат КардиоОрганик® Омега-3 проявляет гепатопротективные свойства на модели алкогольного повреждения печени у крыс, что позволяет рассматривать терпенсодержащие соединения как перспективные гепатопротекторы.

Ключевые слова: терпеноиды, терпенсодержащие препараты, гепатопротектор, алкогольное поражение печени, эксперимент.

Для цитирования: Выштакалюк А.Б., Парфенов А.А., Маганова Ф.И., Лацерус Л.А. Изучение гепатопротективной активности терпенсодержащего препарата на модели алкогольного повреждения печени. РМЖ. 2021;4:4–9.

ABSTRACT

Study of the hepatoprotective activity concerning the terpene-based product on a model of alcohol-related liver disease

A.B. Vyshtakalyuk¹, A.A. Parfenov¹, F.I. Maganova², L.A. Latserus²

¹A.E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Subdivision of Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Kazan

²LLC "Initium-Pharm", Moscow

Aim: to study the possibility of using a terpene-based product as a hepatoprotector.

Patients and Methods: the experiment was conducted on 48 Wistar rats (male, average weight 323.5±6.5 g, age 2.5–3.0 months) divided into 8 groups of 6 animals. A model of ethanol-induced liver pathology was taken with long-term administration of 40% ethanol at a dose of 7 mL/kg for 4 weeks to study the hepatoprotective characteristics of the terpene-based dietary supplement, CardioOrganic® Omega-3. Starting from the 3rd week of the ethanol administration initiation, the animals were injected with the test substances (CardioOrganic® Omega-3, flaxseed oil in various concentrations, product based on milk thistle extract) per os, continuing to administer ethanol. Then, at the end of the ethanol administration, test substances were administered for another 3 days. At the end of administration of all substances, the animals were euthanized, and the liver and blood were taken for analysis. The general health condition was examined: dynamics of the animal body weight and biochemical parameters of the blood were evaluated, the mass coefficient and pathomorphological changes in the liver were determined.

Results: the terpene-containing product, CardioOrganic® Omega-3, as the product based on the milk thistle extract, contributed to: normalization (increase) of the ALT and GGT levels, sharply reduced versus the normal value as a result of alcohol exposure due to impaired functional activity of hepatocytes; a shift towards the norm (increase) of the De Ritis ratio; a decrease in the level of LDH and alkaline phosphatase; normalization of the ratio concerning direct and indirect bilirubin (increase in direct bilirubin and decrease in indirect bilirubin); normalization (lowering) of the total protein level and albumin and globulins ratio (increase in the albumin concentration and decrease in the globulins concentration). Besides, there was an improvement in the structural and morphological organization of the liver under the effect of the studied substances. There was a decrease in the signs of hydropic and granular dystrophy, hepatocyte necrosis, and fibrotic changes.

Conclusion: *terpene-based product, CardioOrganic® Omega-3, exhibits hepatoprotective characteristics on the model of alcoholic liver disease in rats, which allows us to consider terpene-based compounds as promising hepatoprotectors.*

Keywords: *terpenoids, terpene-based drugs, hepatoprotector, alcohol-related liver disease, experiment.*

For citation: *Vyshtakalyuk A.B., Parfenov A.A., Maganova F.I., Latserus L.A. Study of the hepatoprotective activity concerning the terpene-based product on a model of alcohol-related liver disease. RMJ. 2021;4:4–9.*

ВВЕДЕНИЕ

Проблема поиска новых гепатопротективных средств, повышающих резистентность печени к действию химических и токсических агентов и нормализующих ее детоксицирующую функцию и метаболизм, в настоящее время остается крайне актуальной [1–4]. Особое внимание заслуживают природные соединения класса терпенов, обладающие широким спектром фармацевтической активности и низкой токсичностью.

Биологически активная добавка (БАД) КардиоОрганик® Омега-3 содержит набор терпеноидов пихты сибирской (*Abies sibirica* L.), витамин Е и льняное масло, источник омега-3 жирных кислот. Исследования терпенов, входящих в состав данной БАД, показали, что они обладают антимикробным, противовоспалительным, ранозаживляющим, гиполипидемическим, антиатеросклеротическим и корригирующим действием при метаболическом синдроме [5–7]. С целью оценки влияния терпенов на гепатоциты были изучены противоопухолевые свойства терпенов, входящих в состав КардиоОрганика Омега-3, на клеточных линиях мышины гепатомы Нера1–6. Терпены вызывали апоптотическую гибель опухолевых клеток, ингибировали пролиферацию, нарушали митоз и обуславливали остановку клеточного цикла путем понижающей регуляции уровней экспрессии Cyclin D1, E1 и A2. Кроме того, была обнаружена антиангиогенная активность, которая может быть основным механизмом действия, направленного против гепатоцеллюлярной карциномы [8].

Цель исследования: оценить перспективы использования терпенов как потенциальных гепатопротекторов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 48 самцах крыс Wistar средней массой 323,5±6,5 г в возрасте 2,5–3,0 мес. Животных содержали в стандартных условиях в соответствии с правилами, утвержденными ГОСТ № 33215–2014 по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник [9].

Для исследования гепатопротективных свойств БАД КардиоОрганик® Омега-3 использовали модель этанол-индуцированной патологии печени при длительном введении 40% этанола в дозах от 5 мл до 10 мл на 1 кг массы тела, описанную в работах [10–12]. Доза алкоголя свыше 5 мл/кг (в пересчете на человеческий организм соответствует 600–750 мл выпитой водки) при введении животным является токсической, приводит к сильному алкогольному опьянению и интоксикации [10]. Алкоголизация животных при моделировании патологии печени происходит в 3 этапа, продолжительность первого этапа составляет 4 нед. [11].

Животные были разделены на 8 групп по 6 особей. Для моделирования этанол-индуцированной патологии печени животным вводили этанол в дозе 7 мл на 1 кг массы тела в течение 4 нед. Начиная с 3-й недели от начала введения этанола животным вводили тестируемые вещества перорально, продолжая вводить этанол. По окончании введения этанола тестируемые вещества вводили еще 3 дня.

После этого всех животных подвергали эвтаназии и осуществляли забор печени и крови для исследований.

Схема введения веществ:

1-я группа: этанол + вода (контроль);

2-я группа: этанол + 12,5 мл/кг льняного масла — 1,25% раствор (контроль 1);

3-я группа: этанол + 25 мг/кг льняного масла — 2,5% раствор (контроль 2);

4-я группа: этанол + 50 мг/кг льняного масла — 5% раствор (контроль 3);

5-я группа: этанол + КардиоОрганик® Омега-3, доза 12,5 мг/кг, — 1,25% раствор;

6-я группа: этанол + КардиоОрганик® Омега-3, доза 25 мг/кг, — 2,5% раствор;

7-я группа: этанол + КардиоОрганик® Омега-3, доза 50 мг/кг, — 5% раствор;

8-я группа: этанол + препарат экстракта плодов расторопши (Карсил®), доза 100 мг/кг.

Для правильного дозирования исследуемый препарат и льняное масло растворяли в дистиллированной воде с добавлением в качестве эмульгатора нейтрального вещества — полисорбата Twin-80, обладающего более высокой липофильностью по сравнению с полисорбатом Twin-20 и применяемого в пищевой промышленности. Препарат экстракта плодов расторопши растворяли в дистиллированной воде.

Осуществляли контроль общего состояния, оценивали динамику массы тела животных, биохимические показатели крови (АлАТ, АсАТ, АсАТ/АлАТ (коэффициент де Ритиса), билирубин общий, билирубин прямой, билирубин непрямо́й, общий белок, альбумин, глобулины, γ -глутамил-трансфераза (ГГТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), щелочная фосфатаза, холестерин). Исследования проводили на автоматическом биохимическом анализаторе АРД-200 с использованием специальных наборов реагентов.

Рассчитывали массовый коэффициент печени как отношение массы органа к массе тела животного.

Патоморфологические изменения печени оценивали на парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, и замороженных срезах, окрашенных суданом черным, а также по методу Ван-Гизона. Исследования проводили на прямом световом микроскопе Nikon H550S с цифровой камерой Nikon и программным обеспечением NIS Basic Research.

Статистическую значимость различий показателей определяли по методу Фишера — Стьюдента. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования представлены в таблицах 1–4.

Установлено, что в группе контроля введение 40% этанола в течение 4 нед. в дозе 7 мл/кг привело к изменению следующих биохимических показателей крови. Среди маркеров цитолиза уровень АлАТ оставался без изменения, уровень АсАТ снизился в 8,9 раза ($p < 0,05$). Коэффициент де Ритиса

Таблица 1. Показатели маркеров цитолиза сыворотки крови

Группа	АлАТ, Ед/л	АсАТ, Ед/л	Коэффициент де Ритиса	ЛДГ, Ед/л
Интактные (без воздействия)	65,15±6,16	70,92±14,86*	1,20±0,19*	623,8±136,0*
Контроль	65,40±9,64	8,00±3,42**	0,10±0,08**	2990,4±407,2**
Контроль 1 (масло 12,5 мг/кг)	56,80±1,98	23,00±6,56	0,44±0,07*	2980,4±1039,3
Контроль 2 (масло 25 мг/кг)	59,00±5,02	12,60±4,62	0,25±0,07	526,0±37,6*
Контроль 3 (масло 50 мг/кг)	58,80±11,68	10,60±5,40	0,18±0,10	3460,0±530,2
КардиоОрганик® Омега-3 12,5 мг/кг	58,60±6,51	21,00±11,34	0,45±0,29	3967,6±1169,2
КардиоОрганик® Омега-3 25 мг/кг	57,14±1,44	30,86±4,66*	0,54±0,09*	1413,9±663,6*
КардиоОрганик® Омега-3 50 мг/кг	65,00±1,76	13,40±3,60	0,20±0,05	3967,8±1077,1
Карсил® 100 мг/кг	87,50±8,57	171,5±20,8*	1,97±0,14*	288,00±75,74*

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: статистическая значимость различий ($p < 0,05$): * — с группой контроля (этанол + вода), ** — между группой контроля и интактными животными; жирным шрифтом выделено положительное влияние тестируемых веществ на исследованные показатели.

Таблица 2. Показатели маркеров билирубинового обмена, холестаза и нарушения желчевыводящей функции

Группа	Билирубин общий, мкмоль/л	Билирубин прямой, мкмоль/л	Билирубин не прямой, мкмоль/л	ГГТ, Ед/л	Щелочная фосфатаза, Ед/л
Интактные (без воздействия)	2,35±0,24	0,60±0,13	1,75±0,21	3,54±1,35*	205,62±21,75*
Контроль	2,50±0,09	0,11±0,05**	2,40±0,10	0,80±0,28**	335,80±38,31**
Контроль 1 (масло 12,5 мг/кг)	3,29±0,60	0,68±0,11*	2,61±0,64	2,80±0,73	167,60±9,53*
Контроль 2 (масло 25 мг/кг)	6,25±3,32	0,67±0,30	5,58±3,05	2,60±0,75	217,00±53,29
Контроль 3 (масло 50 мг/кг)	2,51±0,32	0,73±0,26*	1,78±0,20	2,00±1,05	230,80±38,07
КардиоОрганик® Омега-3 12,5 мг/кг	2,73±0,75	0,41±0,22	2,32±0,90	4,40±0,51*	180,80±25,32*
КардиоОрганик® Омега-3 25 мг/кг	2,42±0,09	1,09±0,69*	1,33±0,66*	4,86±0,63*	167,29±8,15*
КардиоОрганик® Омега-3 50 мг/кг	2,42±0,24	0,24±0,11	2,18±0,21	3,00±0,55*	164,60±16,18*
Карсил® 100 мг/кг	1,78±0,23	0,73±0,26	1,05±0,34*	4,60±1,63*	214,80±30,58

Таблица 3. Показатели белкового и холестерина обмена

Группа	Белок общий, г/л	Альбумин, г/л	Глобулины, г/л	Холестерин, ммоль/л
Интактные (без воздействия)	55,08±4,93*	32,31±3,60*	22,77±3,45*	2,49±0,23
Контроль	70,60±1,44**	27,60±1,94**	43,00±2,66**	2,31±0,20
Контроль 1 (масло 12,5 мг/кг)	58,60±2,46*	31,40±0,40	27,20±2,11*	2,61±0,14
Контроль 2 (масло 25 мг/кг)	62,80±1,32*	29,40±2,29	33,40±1,54*	2,36±0,12
Контроль 3 (масло 50 мг/кг)	55,80±7,17*	25,40±1,36	30,40±6,88	2,79±0,30
КардиоОрганик® Омега-3 12,5 мг/кг	53,80±4,21*	30,40±2,11	23,40±2,11*	2,48±0,21
КардиоОрганик® Омега-3 25 мг/кг	57,86±1,56*	27,71±3,31	30,14±3,74*	2,62±0,14
КардиоОрганик® Омега-3 50 мг/кг	59,80±2,52*	32,80±0,97*	27,00±3,11*	2,27±0,43
Карсил® 100 мг/кг	57,20±2,44*	38,60±1,05*	18,60±3,50*	2,88±0,57

при этом снизился в 12 раз, уровень ЛДГ повысился в 4,8 раза (см. табл. 1). Снижение активности АсАТ может быть связано с уменьшением количества функционирующих гепатоцитов и нарушением образования этого фермента в печени.

Уровень билирубина в результате 4-недельного введения этанола не изменился, однако соотношение фракций прямого (конъюгированного) и токсичного непрямого (неконъюгированного) билирубина существенно изменилось:

после воздействия этанола бóльшая доля стала приходиться на непрямой билирубин (см. табл. 2). Это является показателем нарушения функции гепатоцитов, связанного с инактивацией (конъюгированием) прямого билирубина. Уровень активности ГТТ в результате воздействия этанола снизился в 4,4 раза. Поскольку фермент ГТТ образуется в клетках печени, снижение его уровня под действием этанола свидетельствует о снижении функциональной активности гепатоцитов или об уменьшении количества функционирующих клеток печени. Повышение активности щелочной фосфатазы в группе контроля является признаком холестаза.

При исследовании параметров белкового обмена было выявлено, что под действием этанола на 26,5% повысился уровень общего белка сыворотки крови (см. табл. 3). При этом на 14,6% снизился уровень альбумина и почти вдвое повысился уровень глобулинов, т. е. содержание белка менялось за счет глобулинов. Поскольку альбумин синтезируется в клетках печени, его снижение свидетельствует о нарушении белок-синтетической функции гепатоцитов. Рост уровня глобулинов может соотноситься с повышенным образованием белков, связанных с развитием патологического процесса (белки острой фазы, TNF α , иммуноглобулины и т. д.). Уровень холестерина сыворотки под действием алкоголя никак не изменился.

Все тестируемые вещества оказали положительное действие на оцениваемые биохимические показатели крови. Под их влиянием наблюдали: нормализацию (повышение) уровня АлАТ и ГТТ, резко сниженных в сравнении с нормой из-за нарушения функциональной активности гепатоцитов в результате воздействия алкоголя; сдвиг в сторону нормы (повышение) коэффициента де Ритиса; снижение уровня ЛДГ и щелочной фосфатазы; нормализацию соотношения прямого и непрямого билирубина (повышение прямого и снижение непрямого), нормализацию (снижение) уровня общего белка и соотношения альбумина и глобулинов (повышение концентрации альбумина и снижение концентрации глобулинов). На уровень холестерина исследованные вещества не повлияли.

Сравнение групп по биохимическим показателям выявило, что КардиоОрганик® Омега-3 и Карсил® проявили более выраженный эффект, чем льняное масло. Так, на уровень АсАТ КардиоОрганик® Омега-3 оказал эффект в дозах 12,5 мг/кг и 25 мг/кг, а льняное масло — лишь в дозе 12,5 мг/кг. В группе Карсила активность АсАТ и АлАТ была выше нормы. На уровень активности ЛДГ как КардиоОрганик® Омега-3, так и льняное масло оказали эффект при одинаковых дозах — 25 мг/кг. При введении льняного масла в дозе 25 мг/кг и Карсила в дозе 100 мг/кг снижение ЛДГ было более выраженным, чем при введении КардиоОрганика Омега-3 в дозе 25 мг/кг. Уровень билирубина общего и непрямого в группе льняного масла 25 мг/кг превышал норму. В то же время КардиоОрганик® Омега-3 в дозе 25 мг/кг оказывал наиболее выраженный положительный эффект на билирубиновый обмен, приводя к снижению концентрации непрямого билирубина. Аналогичный эффект наблюдался и при введении Карсила в дозе 100 мг/кг (см. табл. 3). Достоверное снижение уровня щелочной фосфатазы наблюдалось лишь при введении льняного масла в дозе 12,5 мг/кг, в то время как КардиоОрганик® Омега-3 приводил к достоверному снижению содержания щелочной фосфатазы при применении всех исследованных доз (12,5, 25 и 50 мг/кг). Под действием Карсила снижение уровня щелочной фосфатазы было недостоверным. КардиоОрга-

Таблица 4. Показатели массы тела и массового коэффициента печени животных

Группа	Изменение массы тела за время эксперимента, г	Массовый коэффициент печени, %
Интактные (без воздействия)	40,0 \pm 5,2	2,75 \pm 0,05*
Контроль	42,80 \pm 3,56	3,49 \pm 0,17**
Контроль 1 (масло 12,5 мг/кг)	33,40 \pm 8,81	3,29 \pm 0,21
Контроль 2 (масло 25 мг/кг)	32,23 \pm 20,40	3,23 \pm 0,09
Контроль 3 (масло 50 мг/кг)	38,40 \pm 5,18	3,42 \pm 0,12
КардиоОрганик® Омега-3 12,5 мг/кг	39,20 \pm 6,32	3,31 \pm 0,12
КардиоОрганик® Омега-3 25 мг/кг	36,17 \pm 6,62	3,03 \pm 0,17
КардиоОрганик® Омега-3 50 мг/кг	22,00 \pm 11,22	3,14 \pm 0,13
Карсил® 100 мг/кг	0,80 \pm 5,11*	3,24 \pm 0,18

ник® Омега-3 и Карсил® оказали более выраженный положительный эффект также на показатели белкового обмена по сравнению с льняным маслом, так как уровни глобулинов и альбумина в первых двух группах наиболее приближены к показателям интактной группы (см. табл. 3).

За время эксперимента наблюдалась положительная динамика массы тела без статистически значимого различия между группами. Лишь в группе Карсила прирост массы тела был достоверно ниже, чем в группе контроля. Массовый коэффициент печени в группе контроля увеличился по сравнению с интактными (нормой) на 26,9%. В группах крыс, которым вводили тестируемые вещества, массовый коэффициент печени был ниже, чем в группе контроля, хотя различия были статистически незначимыми. Наименьшие значения (3,03 \pm 0,17%) были в группе, которой вводили КардиоОрганик® Омега-3 в дозе 25 мг/кг (см. табл. 4).

При патоморфологическом анализе гистологических образцов печени было показано, что в группе контроля, по сравнению с группой интактных животных (рис. 1), в результате воздействия этанола появляются изменения, свидетельствующие о деструктивно-дегенеративных изменениях в печени и холестазе: нарушение структурной организации клеток, значительное сужение межклеточного пространства, повышенное кровенаполнение; разреженность цитоплазмы гепатоцитов (гидропическая дистрофия) (рис. 2, А). При большом увеличении (рис. 2, В, С) видны клетки без ядер, что является признаком фокального некроза гепатоцитов. В клетках выявляется сильно выраженная базофильная зернистость цитоплазмы — зернистая дистрофия. Наблюдается умеренная инфильтрация ткани печени лимфоидными клетками (рис. 2, С). Повышенного образования липидов под действием этанола не выявлено (рис. 2, D), т. е. выявляемая оптически разреженная цитоплазма в гепатоцитах при окрашивании гематоксилином и эозином связана с некротическими деструктивно-дегенеративными процессами, а не с накоплением в клетках жира. При окрашивании по Ван-Гизону выявляется повышенное образование коллагеновых волокон, преимущественно вокруг сосудов.

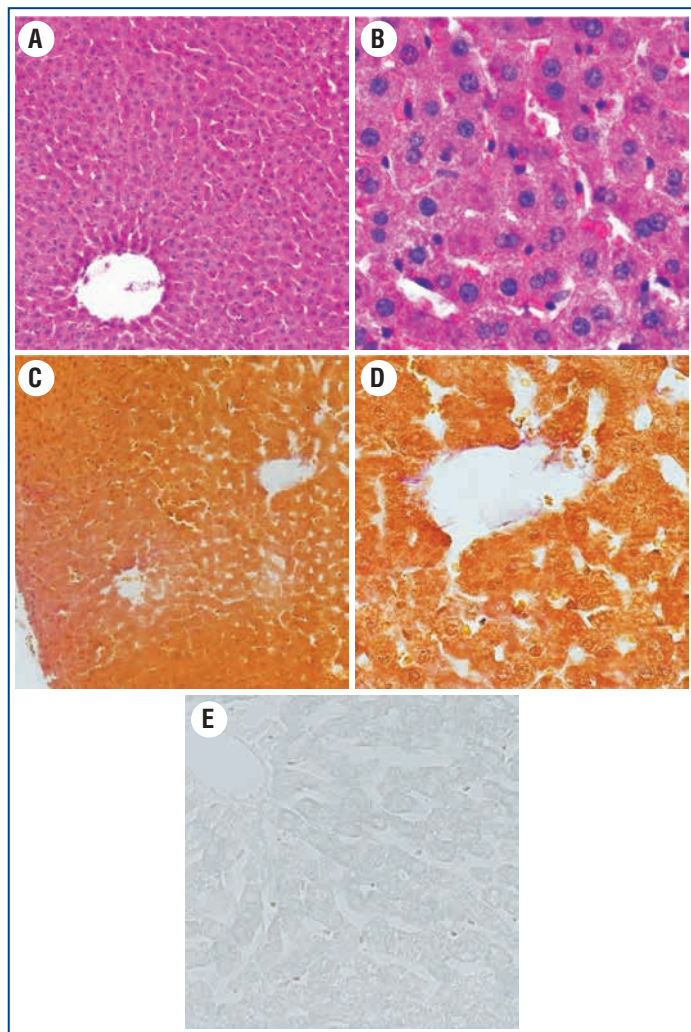


Рис. 1. Структурно-морфологические особенности печени крыс интактной группы (норма).

A, B — окраска гематоксилином и эозином (A ×300, B ×600); C, D — окраска по Ван-Гизону (C ×300, D ×600); E — окраска суданом черным (×600)

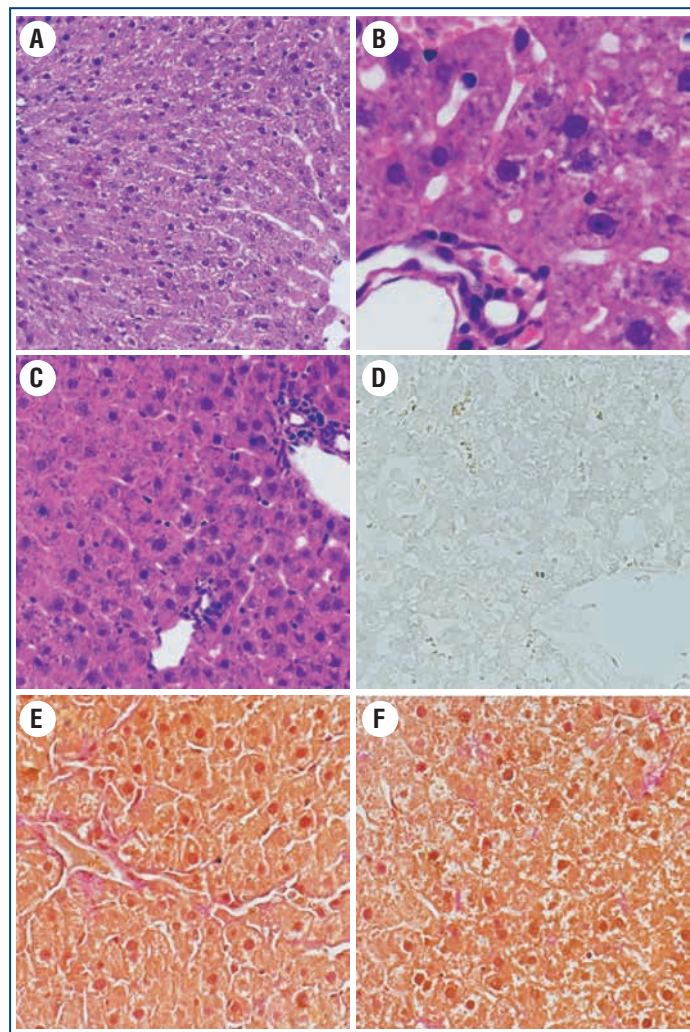


Рис. 2. Патоморфологические изменения печени крыс группы контроля (этанол + вода).

A–C — окраска гематоксилином и эозином; D — окраска суданом черным; E, F — окраска по Ван-Гизону (A ×150, B ×600, C–F ×300). Здесь и на рис. 3, 4 при окраске по Ван-Гизону коллагеновые волокна имеют малиновый цвет

Отдельные волокна также отмечены непосредственно в дольках печени, между гепатоцитами (рис. 2, E, F).

В результате воздействия исследованных веществ (льняное масло, КардиоОрганик® Омега-3 и Карсил®) было показано улучшение структурно-морфологической организации печени. Наблюдалось уменьшение признаков гидропической и зернистой дистрофии, некроза гепатоцитов, а также фибротических изменений. Повышенного образования липидов в печени не было отмечено ни в одной группе.

Выявлены следующие особенности действия веществ в зависимости от доз. Патоморфологические изменения в печени под действием льняного масла в дозе 50 мг/кг практически не отличались от таковых в группе контроля. Наибольший эффект отмечен под действием льняного масла в дозах 12,5 мг/кг и 25 мг/кг. Для КардиоОрганика Омега-3 наибольший эффект на патоморфологические изменения в печени выявлен при дозе 25 мг/кг (рис. 3). В группах, в которых вводили КардиоОрганик® Омега-3, признаки гидропической и зернистой дистрофии были менее выражены, чем в соответствующих группах контроля с льняным маслом. В группе Карсила минимальными были признаки зернистой дистрофии и фибротических изменений (выявление колла-

геновых волокон по Ван-Гизону), однако имели место признаки гидропической дистрофии (рис. 4).

В целом при сравнении гепатопротективного эффекта терпенсодержащей БАД КардиоОрганик® Омега-3 и препарата Карсил® можно выделить некоторые особенности. Под действием Карсила наблюдалось более выраженное снижение уровня активности ЛДГ в сравнении с эффектом КардиоОрганика Омега-3. Однако активность специфических маркеров цитолиза печени — ферментов АлАТ и АсАТ в группе Карсила превышала уровень нормы, причем повышение АсАТ было статистически значимое (см. табл. 2), что свидетельствует об активном процессе цитолиза гепатоцитов. Полученные результаты согласовывались с данными патоморфологических исследований печени, согласно которым в группах КардиоОрганика Омега-3 деструктивно-дегенеративные повреждения гепатоцитов (гидропическая дистрофия) были минимально выраженными. В то же время в печени крыс группы Карсила встречались гепатоциты с гидропической дистрофией, являющейся одной из стадий деструкции и некроза клеток. С другой стороны, Карсил® оказал более выраженный антифибротический эффект в печени. На уровень активности щелочной фосфатазы, ГГТ и билирубинового обмена КардиоОрганик® Омега-3 в оптималь-

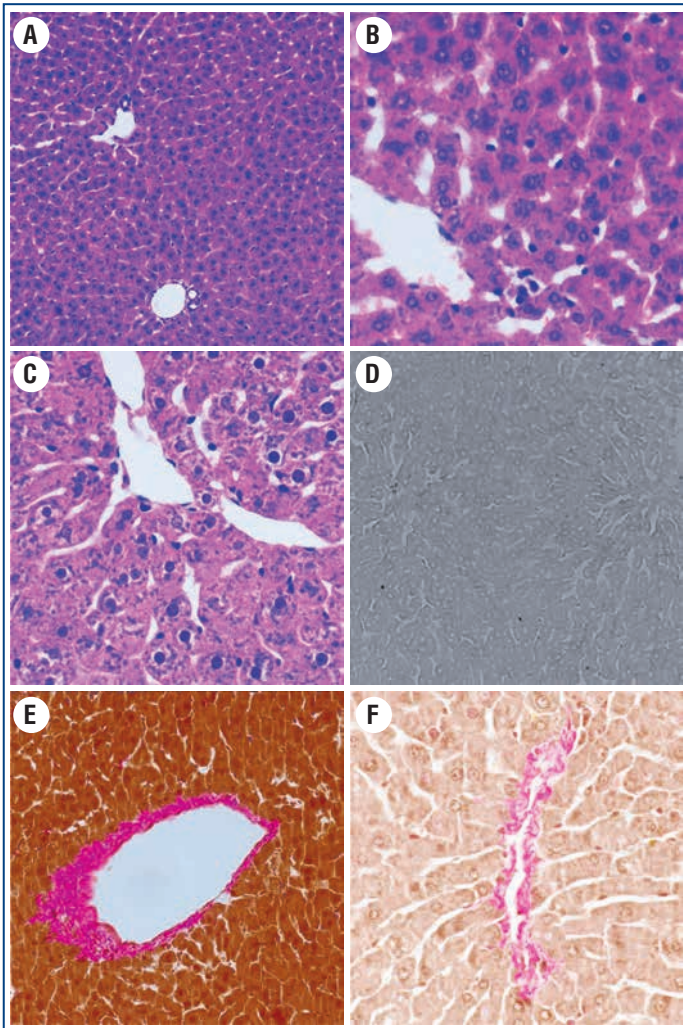


Рис. 3. Патоморфологические изменения печени крыс при введении КардиоОрганика Омега-3 в дозе 25 мг/кг.

A–C — окраска гематоксилином и эозином; D — окраска суданом черным; E, F — окраска по Ван-Гизону (A, D, E $\times 300$; B, C, F $\times 600$)

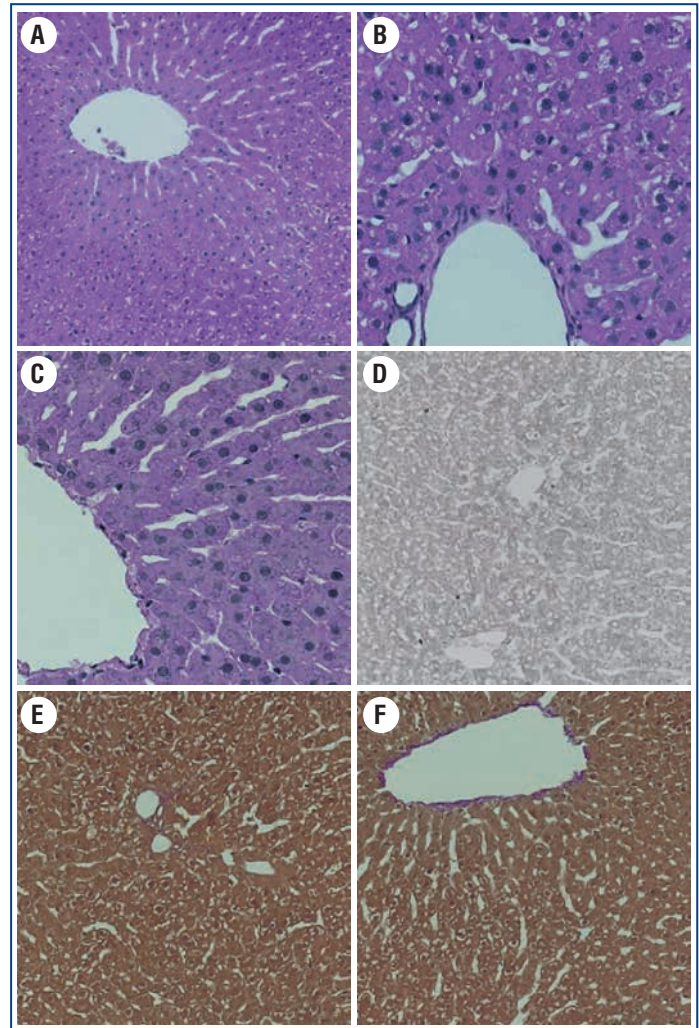


Рис. 4. Патоморфологические изменения печени крыс в группе Карсила 100 мг/кг.

A–C — окраска гематоксилином и эозином; D — окраска суданом черным; E, F — окраска по Ван-Гизону (A, D–F $\times 300$; B, C $\times 600$)

ной дозе 25 мг/кг оказал равноценный эффект в сравнении с Карсилом в дозе 100 мг/кг, нормализовав активность ферментов и соотношение уровней прямого и непрямого билирубина (снижение концентрации токсичного непрямого, или неконъюгированного, билирубина и повышение концентрации прямого, конъюгированного билирубина). На показатели белкового обмена КардиоОрганик® Омега-3 и Карсил® оказывали равнонаправленный эффект, вызывая снижение концентрации глобулинов, в состав которых входят белки острой фазы, и повышение концентрации альбуминов, что является показателем улучшения белок-синтетической функции печени. При этом в группе, которой вводили Карсил, различия уровней альбумина и глобулина по сравнению с группой контроля были более выраженными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования установлено, что терпеносодержащая БАД КардиоОрганик® Омега-3 проявляет гепатопротективные свойства на модели алкогольного повреждения печени у крыс. Под ее действием нормализуются биохимические показатели крови (показатели АсАТ, ГГТ, щелочной фосфатазы, билирубинового и белкового обмена), снижаются выраженность гидропической и зернистой дистрофии гепатоцитов и фибротических изменений в печени и массовый коэффициент печени. Показано, что по гепатопротективному эффекту КардиоОрганик® Омега-3 в исследованных дозах сопоставим с известным гепатопротектором — препаратом Карсил® в дозе 100 мг/кг, а по некоторым показателям даже превосходит его. Наиболее выраженный гепатопротективный эффект КардиоОрганика Омега-3 на модели алкогольного повреждения печени выявлен при введении в дозе 25 мг/кг. Все это позволяет рассматривать терпеносодержащие соединения как перспективные гепатопротекторы.

на), снижаются выраженность гидропической и зернистой дистрофии гепатоцитов и фибротических изменений в печени и массовый коэффициент печени. Показано, что по гепатопротективному эффекту КардиоОрганик® Омега-3 в исследованных дозах сопоставим с известным гепатопротектором — препаратом Карсил® в дозе 100 мг/кг, а по некоторым показателям даже превосходит его. Наиболее выраженный гепатопротективный эффект КардиоОрганика Омега-3 на модели алкогольного повреждения печени выявлен при введении в дозе 25 мг/кг. Все это позволяет рассматривать терпеносодержащие соединения как перспективные гепатопротекторы.

Исследование проведено при поддержке ООО «Инитиум-Фарм».

Конфликт интересов: Маганова Ф.И., Лацерус Л.А. являются представителями компании ООО «Инитиум-Фарм».

Вклад авторов: Маганова Ф.И., Лацерус Л.А. — авторы идеи, научное консультирование, редактирование статьи; Вышкалюк А.Б., Парфенов А.А. — проведение исследования, анализ и статистическая обработка данных, написание статьи.

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

Современные взгляды на роль кишечной микробиоты в формировании патологии кишечника

К.м.н. О.В. Гаус, Д.Г. Беляков

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск

РЕЗЮМЕ

Связь между кишечной микробиотой и состоянием здоровья человека является общепризнанной. Появление молекулярных и генетических методов диагностики позволило сделать поистине революционные открытия в области изучения микробиома пищеварительного тракта. В обзоре описаны особенности колонизации пищеварительного тракта в зависимости от вида родоразрешения, особенностей вскармливания. Показана роль диеты в формировании количественного и качественного состава микробиоты кишечника. Представлены актуальные сведения о роли микробиоты в патогенезе функциональных и органических заболеваний кишечника (синдрома раздраженного кишечника, воспалительных заболеваний кишечника, колоректального рака). Особое внимание уделено влиянию кишечной микробиоты на риск развития и характер течения новой коронавирусной инфекции COVID-19, находящейся сегодня под пристальным вниманием исследователей всего мира. Отмечено, что дисбиотические изменения с увеличением относительной численности условно-патогенных микроорганизмов и патобионтов на фоне сокращения доли полезных представителей комменсальной микробиоты сохранялись даже после полного выздоровления пациентов. Также в статье представлены современные способы коррекции состава кишечной микробиоты с акцентом на применение пребиотиков.

Ключевые слова: кишечная микробиота, микробиом, синдром раздраженного кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, колоректальный рак, COVID-19, пребиотик, пищевые волокна, ОптиФайбер.

Для цитирования: Гаус О.В., Беляков Д.Г. Современные взгляды на роль кишечной микробиоты в формировании патологии кишечника. РМЖ. 2021;4:10–16.

ABSTRACT

Modern views on the gut microbiota role in intestinal pathology

O.V. Gaus, D.G. Belyakov

Omsk State Medical University, Omsk

Association between the gut microbiota and human health is generally recognized. The emergence of molecular and genetic diagnostic methods has made it possible to make revolutionary discoveries in the field of studying the gastrointestinal tract microbiome. The article describes the characteristics of gastrointestinal tract colonization, depending on the type of delivery and feeding features. The article also shows the diet role in the formation of the quantitative and qualitative composition of the gut microbiota. Current information on the microbiota role in the pathogenesis of functional and organic intestinal diseases (irritable bowel syndrome, inflammatory bowel diseases, colorectal cancer) is presented. Special attention is paid to the gut microbiota impact on the risk of development and the nature of the COVID-19 course, which is currently under the close attention of researchers worldwide. It is noted that dysbiotic changes with an increase in the relative number of conditionally pathogenic bacteria and pathobionts (during a decrease in the useful representatives proportion of the commensal microbiota) persisted even after complete recovery of patients. Modern methods concerning correcting the gut microbiota composition with an emphasis on the use of prebiotics are also presented.

Keywords: gut microbiota, microbiome, irritable bowel syndrome, Crohn's disease, ulcerative colitis, colorectal cancer, COVID-19, prebiotic, dietary fibers, OptiFibre.

For citation: Gaus O.V., Belyakov D.G. Modern views on the gut microbiota role in intestinal pathology. RMJ. 2021;4:10–16.

ВВЕДЕНИЕ

Микробиота человека представляет собой совокупность бактерий, грибов, вирусов и простейших, населяющих наш организм. Самой многочисленной и, безусловно, одной из наиболее значимых является микробиота кишечника, которая содержит порядка 100 трлн микроорганизмов общей массой до 1,5–2 кг. Кишечная микробиота по праву признана самостоятельным метаболически активным органом, и ее функциональную роль сложно переоценить. Бактерии кишечника обеспечивают процессы ферментативного расщепления питательных веществ с образованием большого числа сигнальных молекул и метаболитов, участвуют в синтезе витаминов, модулируют серотонинергическую нейротрансмиссию в центральной

нервной системе, регулируют развитие и дифференцировку иммунокомпетентных клеток кишечника. Кроме того, продукты бактериального переваривания стимулируют кишечную перистальтику и являются полноценным пластическим материалом, необходимым для поддержания гомеостаза в организме человека.

Колонизация пищеварительного тракта бактериями начинается сразу после родов. При естественном родоразрешении кишечник новорожденного заселяется типичными представителями микробиоты родовых путей — *Lactobacillus* и *Prevotella*, при кесаревом сечении — *Streptococcus*, *Corynebacterium* и *Propionibacterium*, находящимися на поверхности кожи матери. После первичной инокуляции кишечная микробиота младенца видо-

изменяется в зависимости от типа вскармливания и приобретает сходство с микробиотой взрослого человека лишь к 3 годам. В кишечнике детей, находящихся на грудном вскармливании, преобладают *Bifidobacterium spp.* и *Lactobacillus spp.*, в то время как у детей на искусственном вскармливании — *Enterobacter spp.*, *Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*, *Streptococcus spp.* Состав кишечной микробиоты человека продолжает претерпевать изменения и во взрослом возрасте (рис. 1). При этом важную роль играют внешние факторы, среди которых особое значение отводится диете, лекарственным препаратам, перенесенным инфекционным заболеваниям пищеварительного тракта, проведенным оперативным вмешательствам на органах брюшной полости [1].

В настоящее время связь между кишечной микробиотой и состоянием здоровья человека является общепризнанной. Появление молекулярных и генетических методов диагностики позволило сделать поистине революционные открытия в области изучения микробиома пищеварительного тракта. В данном обзоре представлены современные сведения о роли микробиоты в развитии функциональных и органических заболеваний кишечника.

Роль кишечной микробиоты в развитии функциональных заболеваний кишечника

Синдром раздраженного кишечника (СРК) — одно из наиболее распространенных функциональных расстройств пищеварительного тракта, которым страдает около 11% взрослого населения во всем мире. СРК характеризуется абдоминальной болью, связанной с изменениями формы кала и/или частоты стула. Точная этиология СРК

остается неустановленной. В качестве пусковых рассматриваются многие факторы: наследственная предрасположенность, перенесенные инфекционные заболевания, пищевая непереносимость, прием антибактериальных препаратов, хронический стресс и травмирующие психосоциальные события [2]. Одним из ключевых звеньев патогенеза СРК является изменение кишечного микробиома под действием вышеуказанных факторов. Во многих исследованиях показано, что в развитии СРК большое значение имеют утрата микробного разнообразия и нарушение баланса между количеством комменсальных и патогенных бактерий [3]. Среди пациентов с СРК выявлено увеличение численности *Proteobacteria*, включая типы *Veillonelli* и *Firmicutes*, а также снижение активности отдельных штаммов *Lactobacillus* и *Bifidobacteria* [4].

Интересно, что состав микробиоты толстой кишки у лиц с СРК во многом зависит от преобладающего типа нарушения кишечной моторики. При СРК с преобладанием диареи (СРК-Д) отмечается достоверное снижение числа представителей семейств *Ruminococcaceae*, *Erysipelotrichaceae*, *Methanobacteriaceae* [5]. У пациентов с преобладанием запора (СРК-З) доминируют метаногенные бактерии энтеротипов *Clostridiales* или *Prevotella*, способные превращать водород в метан, избыточная продукция которого связана с замедлением транзита через кишечник [6, 7].

Нарушение качественного и количественного состава бактерий ассоциировано с повышением проницаемости эпителиального кишечного барьера, что может приводить к активации иммунной системы и развитию воспаления в слизистой оболочке кишечника. Установлено, что выраженность воспалительного инфильтрата коррелирует со степенью висцеральной гиперчувствительности — основного механизма формирования абдоминальной боли при СРК [8]. В исследовании J. Tar et al. [6] показано влияние специфических изменений кишечной микробиоты на тяжесть течения СРК. Отмечена также взаимосвязь между интенсивностью абдоминальной боли и низким микробным разнообразием, а также изменением соотношения *Methanobacteriales* и *Bacteroides* в пользу последних [9].

Более того, у пациентов с СРК обнаружено сокращение количества *Bifidobacterium* порядка *Clostridiales*, *Ruminococcaceae* и *Erysipelotrichaceae* — основных продуцентов короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), дефицит которых нарушает метаболизм колоноцитов, способствует повышению кишечной проницаемости и развитию воспаления [5].

Участие микробиоты в патогенезе СРК делает ее перспективной терапевтической мишенью. Эффективность пробиотиков при СРК продемонстрирована в целом ряде рандомизированных клинических исследований (РКИ), подтвердив роль микробиоты в патогенезе заболевания [10, 11]. В современных рекомендациях указывается, что пробиотики как класс лекарственных средств могут уменьшить выраженность клинических проявлений СРК, в первую очередь метеоризма [12, 13]. Целесообразным считается подбор конкретных штаммов с учетом варианта течения болезни. К примеру, штамм *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 показал свою способность ускорять транзит по пищеварительному тракту и нормализовать частоту стула у пациентов с СРК-З. Пробиотический штамм *Bifidobacterium infantis* 35 624 способствует уменьшению абдоминальной боли, вздутия и регуляции кишечной моторики вне зависимости от типа ее нарушения [14].

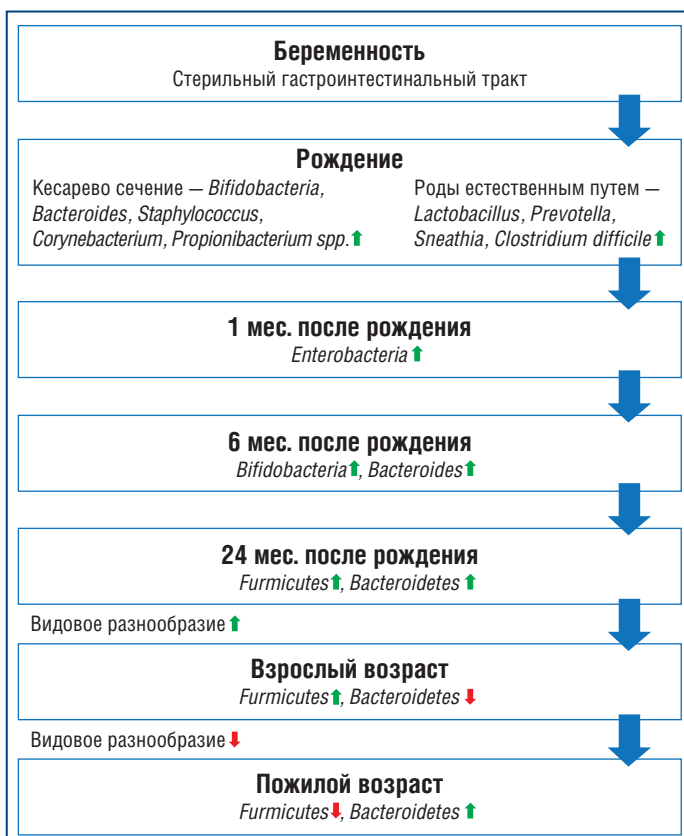


Рис. 1. Видовой состав микробиоты кишечника в зависимости от метода родоразрешения и возраста

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА И ОРГАНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

Под термином «воспалительные заболевания кишечника» (ВЗК), объединяющим такие нозологии, как болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), понимают хронические прогрессирующие иммунологически опосредованные заболевания пищеварительного тракта. Несмотря на то, что ВЗК не входят в «топ» самых распространенных заболеваний гастроэнтерологического профиля, им нет равных по частоте развития осложнений, риску инвалидизации и повышенному уровню летальности. При БК в патологический процесс может вовлекаться любой отдел пищеварительного тракта — от полости рта до заднего прохода, тогда как для ЯК типичным является поражение толстой кишки [15, 16]. Заболеваемость ВЗК растет по всему миру. Наибольшее число больных с ВЗК зарегистрировано в Северной Америке (1,5 млн) и Европе (2,2 млн) [17]. Точные данные о распространенности ВЗК в России отсутствуют. В литературе имеются результаты отдельных эпидемиологических исследований, которые сложно экстраполировать на всю популяцию [16]. Этиология и патогенез ВЗК до сих пор являются предметом активного поиска у исследователей [18]. Учитывая, что распространенность ВЗК выше в развитых странах, было выдвинуто предположение, что определенную роль в развитии данных заболеваний может играть так называемая «западная» диета, богатая животными жирами и бедная растительными волокнами. Известно, что диета во многом определяет количественный и качественный состав микробиоты кишечника (рис. 2). Показано, что даже 4-дневное соблюдение диеты, основанной на продуктах животного происхождения, приводит к снижению численности *Firmicutes* на фоне увеличения количества бактерий родов *Bacteroides*, *Proteobacteria* и *Acinetobacter* [19]. Подобные изменения были обнаружены и среди больных ВЗК [20].

Связь между кишечной микробиотой и развитием ВЗК установлена еще до появления современных методов диагностики, когда было продемонстрировано, что введение гомогената фекальной микробиоты от пациентов с БК в кишечник экспериментальных особей приводит к развитию у них гранулематозного колита [21]. Технология секвенирования бактериальной РНК позволила выявить, что у лиц с БК снижено количество микроорганизмов видов *Blautia faecis*, *Ruminococcus torques*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium lavalense* и *Roseburia inulinivorans*. Интересными представляются данные о том, что риск рецидива БК после резекции кишечника повышается среди лиц с низким содержанием *Faecalibacterium prausnitzii* до операции [20]. На модели экспериментального колита было продемонстрировано, что *F. prausnitzii* проявляет свой противовоспалительный эффект за счет продукции бутирата, который поддерживает баланс между противовоспалительными (Th17) и иммунорегуляторными (Treg) Т-клетками посредством ингибирования гистондеацетилазы 1. Нарушение баланса между Th17 и Treg приводит к развитию аутоиммунного воспаления [22]. Известно также, что бутират отвечает за поддержание барьерной функции кишечного эпителия посредством регуляции экспрессии белка плотных контактов клаудина 2 [23]. Дисбиоз, приводящий к истощению бутиратпродуцирующих бактерий, значительно повышает целостность кишечника, что приводит к гипероксигенации эпителия и значительному росту потенциально патогенных протеобактерий [24]. Кроме того, снижение синтеза масляной кислоты бактериями связано со значительным увеличением числа провоспалительных иммунных клеток

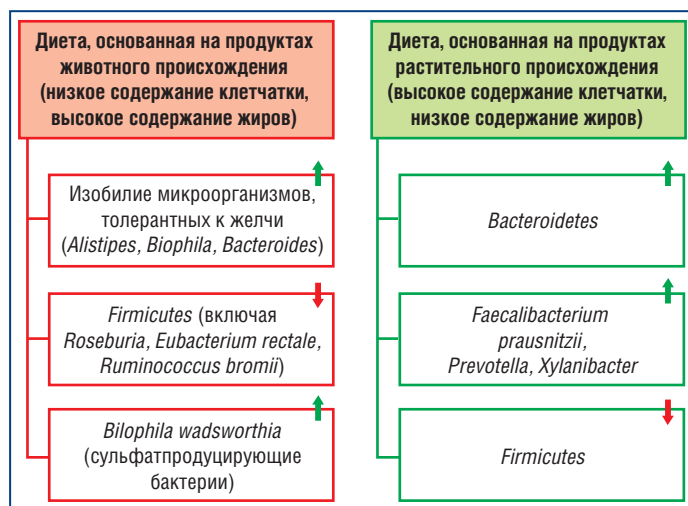


Рис. 2. Видовой состав микробиоты кишечника в зависимости от преобладающего типа диеты

в слизистой оболочке, что является важным фактором развития ВЗК. Взаимосвязь между воспалительными реакциями при ВЗК и снижением уровня бутирата в ближайшем будущем может стать ключевым звеном в разработке терапевтических стратегий лечения и профилактики ЯК и БК [17, 25].

В качестве потенциального возбудителя ВЗК рассматривается также адгезивно-инвазивная *Escherichia coli* (AIEC). Патогенные штаммы AIEC выявляются у 22% пациентов с БК [26]. Адгезия, колонизация и инвазия AIEC в слизистую оболочку кишечника приводят к нарушению целостности эпителиального кишечного барьера и повышению кишечной проницаемости.

Примечательно, что нарушение состава кишечной микробиоты может быть ассоциировано не только с повышенным риском развития ВЗК, но и с характером течения заболевания. Так, в образцах кала пациентов с тяжелым течением ЯК отмечается более высокое содержание *Streptococcus* и *Proteobacteria*, тогда как среди лиц с легкими формами заболевания — *Akkermansia* и *Ruminococcus* [27]. Дисбиотические изменения, которые характеризуются появлением или увеличением уровня энтеротоксических штаммов *Bacteroides fragilis*, AIEC и *Fusobacterium nucleatum*, повышают риск развития колоректального рака (КРР) у лиц с ВЗК [28, 29].

В течение нескольких десятилетий КРР твердо занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности во всем мире. К КРР относятся злокачественные опухоли из эпителиальной ткани, поражающие слепую, ободочную и/или прямую кишку, включая ее дистальный отдел [30]. В настоящее время ключевым патогенетическим фактором развития КРР признано влияние окружающей среды, а не конституциональные генетические отклонения, как это считалось ранее. Наследственный анамнез по КРР удается установить лишь в 5% случаев [28]. Прорывом в области изучения онкогенеза КРР стало обнаружение связи заболевания с диетой и микробиотой кишечника. Более того, сегодня очевидно, что некоторые бактерии способны не только провоцировать развитие и прогрессирование опухоли, но также определять эффективность и безопасность противоопухолевой терапии [29].

В ходе реализации проекта Human Microbiome установлено, что частота развития рака в толстой кишке выше

в 12 раз по сравнению с тонкой. Этот факт можно объяснить более высокой бактериальной плотностью в толстой кишке ($\sim 10^{12}$ клеток/мл) в сравнении с этим же показателем в тонкой кишке ($\sim 10^2$ клеток/мл). Имеются также данные о том, что некоторые «толстокишечные» бактерии способны продуцировать высокотоксичные соединения, индуцирующие повреждение ДНК и стимулирующие рост опухолей [31]. Отмечена значительно более высокая концентрация *Proteobacteria* в образцах кала больных КРП [32]. Кроме того, A. Voleij et al. [33] обнаружили резкое увеличение числа колоний энтеротоксичных *B. fragilis* в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки при КРП. При этом количество *B. fragilis* возрастало параллельно с увеличением возраста пациента и длительности заболевания. R.V. Purcell et al. [34] также подтвердили участие токсигенных штаммов *B. fragilis* в инициации изменений, приводящих к развитию дисплазии слизистой оболочки толстой кишки, трубчатой аденомы и в конечном итоге КРП. Как оказалось, *B. fragilis* способны стимулировать кишечный эпителий на усиленный синтез простагландина E2, сфингозин-1-фосфата, необходимых для рекрутирования и пролиферации Th17-клеток. В свою очередь, Th17-клетки секретируют интерлейкин-17 и родственные ему цитокины, обладающие проканцерогенными эффектами [32]. В дополнение к этому токсин *B. fragilis* повышает активность сперминоксидазы (SMO) в эпителиальных клетках толстой кишки, что приводит к SMO-зависимой генерации активных форм кислорода и повреждению ДНК [35]. Регуляторные T-клетки усиливают воспалительные реакции и, как правило, ингибируют канцерогенез, но в случае, когда процесс инициирован *B. fragilis*, они, напротив, способствуют развитию КРП [36].

Прямую генотоксическую роль *Escherichia coli* в возникновении КРП обуславливает геномный остров поликетидсинтазы (pks), который кодирует синтез бактерией колибактерина — метаболита, связывающего белок-супрессор опухолей p53, что приводит к апоптозу колоноцитов и усиленной пролиферации опухолевых клеток [37]. Инфицирование мышей *E. coli*, имеющих pks, вызывает повреждение ДНК в энтероцитах и запускает онкогенез [38]. I. Elatrech et al. [39] установили способность *Enterococcus faecalis* индуцировать выработку супероксида, который усиливает экспрессию циклооксигеназы-2 макрофагами и приводит к повреждению ДНК в эпителиальных клетках.

Интересными представляются данные о повышенной колонизации на поверхности опухолевых клеток потенциально пробиотических видов *Collinsella*, *Slackia*, *Faecalibacterium* и *Roseburia*, продуцирующих метаболически активный бутират и антиоксидант иквилон [40]. Существует мнение, что такая видоспецифическая колонизация опухолей бактериями-«пассажирами» может приводить к ингибированию ее роста [41]. В доклинических испытаниях продемонстрировано, что трансплантация фекальной микробиоты может снизить риск возникновения КРП, однако до сих пор остается неясным, способна ли она уменьшить развитие и прогрессирование опухоли у людей [42].

ДИСБИОТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ НА ФОНЕ COVID-19

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) — острое инфекционное заболевание, вызываемое высокопатогенным (II класс патогенности) одноцепочечным РНК-содержащим вирусом SARS-CoV-2, имеющее воздушно-капель-

ный (основной), воздушно-пылевой и контактный пути передачи, характеризующееся поражением респираторного тракта (особенно его нижних отделов) и ряда других органов и систем (пищеварительной, сердечно-сосудистой, нервной), осложнениями которого могут быть острая дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, сепсис, инфекционно-токсический шок, тромбозы и тромбоземболии. Известно, что для проникновения в организм хозяина SARS-CoV-2 использует рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2), которые в большом количестве содержатся в дыхательных путях и по ходу пищеварительного тракта [43].

Ранние сообщения из Ухани содержали информацию о том, что от 2% до 10% пациентов с COVID-19 предъявляют жалобы со стороны пищеварительного тракта [44]. Систематический обзор и метаанализ K.S. Cheung et al., объединивший результаты 60 исследований (n=4243), показал, что распространенность всех гастроинтестинальных симптомов достигает 17,6%. Наиболее частым симптомом при этом является диарея (7,8%) [45]. Обнаружено, что у пациентов с COVID-19 повышен уровень фекального кальпротектина — неспецифического маркера нейтрофильного воспаления в кишечнике [46]. В ходе дальнейших исследований вирус SARS-CoV-2 был выявлен в образцах кала у половины пациентов с COVID-19, на основании чего было выдвинуто предположение о том, что пищеварительный тракт может являться внелегочным местом репликации и размножения вируса [47].

Кроме того, среди больных COVID-19 отмечены значительные изменения микробиоценоза толстой кишки во время госпитализации и на протяжении всего периода лечения в стационаре. Дисбиотические изменения с увеличением относительной численности условно-патогенных микроорганизмов и патобионтов (*Actinomyces viscosus*, *Bacteroides nordii*, *Clostridium hathewayi*) на фоне сокращения доли полезных представителей комменсальной микробиоты, преимущественно бутират- и пропионат-продуцирующих бактерий (*Lachnospiraceae*, *Ruminococcus obeum*, *Faecalibacterium prausnitzii*), сохранялись даже после полного выздоровления пациентов (исчезновение респираторных симптомов и отрицательные результаты полимеразной цепной реакции на коронавирус в мазках из зева). При этом численность *Coprobacillus*, *Clostridium ramosum* и *C. hathewayi* коррелировала с тяжестью течения COVID-19. Тогда как в отношении *F. prausnitzii* была выявлена обратная зависимость [44]. Группа исследователей во главе с T. Zuo установила, что у пациентов с тяжелым течением COVID-19 статистически значимо снижено количество *Bacteroides dorei*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides massiliensis* и *Bacteroides ovatus* в кишечнике. Данные бактерии способны снижать экспрессию АПФ-2 в пищеварительном тракте, а следовательно, влиять на тяжесть течения заболевания. В образцах кала с высокой инфицированностью SARS-CoV-2 содержалось большое количество микроорганизмов следующих видов: *Collinsella aerofaciens*, *Collinsella tanakaei*, *Streptococcus infantis*, *Morganella morganii*. Напротив, образцы кала с низкой инфицированностью SARS-CoV-2 или вовсе без нее имели более высокое содержание бактерий, продуцирующих КЦЖК: *Parabacteroides merdae*, *Bacteroides stercoris*, *Alistipes onderdonkii* и *Lachnospiraceae bacterium* [48].

Известно, что связь по оси «кишечник — легкие» является двунаправленной. Поэтому, с одной стороны, воспа-

лительный процесс в легких воздействует на микробиоту кишечника, а с другой — изменение видового состава бактерий кишечника существенно влияет на течение вирусной пневмонии [49]. Кроме того, антибиотик-ассоциированный дисбиоз кишечника может также повышать восприимчивость организма к вирусу и снижать функциональную активность иммунных клеток легких, способствуя более тяжелому течению инфекции [48].

Несмотря на ограниченность данных о взаимодействии бактерий кишечника и вирусов, имеются сведения о том, что воздействие на кишечную микробиоту путем применения пробиотиков или фекальной трансплантации может усилить противовирусный иммунитет, снизить частоту и длительность инфекционного заболевания дыхательных путей. По результатам двух РКИ с участием 381 пациента, находящегося на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), показано, что введение пробиотических штаммов *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bacillus subtilis* и *E. faecalis* значительно снижало риск развития ИВЛ-ассоциированной пневмонии по сравнению с группой плацебо [49]. Безусловно, эти результаты наталкивают на мысль о возможных перспективах данного подхода в качестве метода профилактики и лечения инфекции SARS-CoV-2.

СОВРЕМЕННЫЕ СПОСОБЫ КОРРЕКЦИИ СОСТАВА КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Учитывая наличие доказанной роли дисбиотических изменений микробиоты в развитии различных заболеваний кишечника, неудивительно, что коррекция состава микробиоты рассматривается в качестве одного из потенциальных методов их профилактики и лечения. С этой целью могут применяться диета, деконтаминация патогенных и условно-патогенных бактерий антибиотиками, кишечными антисептиками, энтеросорбентами, бактериофагами и др., а также про-, пре-, син- и метабиотики. Согласно определению Всемирной гастроэнтерологической организации (ВГО), под пробиотиками понимаются живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах оказывают положительное влияние на организм хозяина [50]. В качестве пребиотиков рассматриваются диетарные вещества, которые не перевариваются в тонкой кишке, а подвергаются бактериальной ферментации микробитой толстой кишки с образованием активных метаболитов. Биологически активные добавки (БАД), имеющие в своем составе как пробиотики, так и пребиотики, получили название синбиотиков, а содержащие продукты метаболизма или структурные компоненты пробиотических микроорганизмов — метабиотиков. Необходимо отметить, что из огромного многообразия представленных на фармацевтическом рынке средств, потенциально влияющих на микробиоту, немногие из них имеют доказанную эффективность.

В настоящее время научно обоснованным и перспективным методом коррекции дисбиотических нарушений кишечной микробиоты представляется применение пребиотиков, селективно стимулирующих рост и метаболическую активность собственных комменсальных бактерий. Среди пребиотиков лидирующая роль по праву принадлежит пищевым волокнам, которые также добавляют пище объем, тем самым уменьшая энергетическую ценность рациона, являются хорошими регуляторами моторики пищеварительного тракта, способствуют нормализации уровня холе-

стераина и глюкозы [51, 52]. При этом, по данным отдельных популяционных исследований, в настоящее время большая часть людей не употребляют рекомендованного ВГО количества пищевых волокон — 20–30 г/сут [53]. Образующиеся в процессе бактериальной ферментации пищевых волокон КЦЖК являются основным энергетическим субстратом для колоноцитов, стимулируют репаративные процессы в слизистой оболочке пищеварительного тракта и снижают повышенную кишечную проницаемость — это один из ключевых механизмов формирования как органических, так и функциональных заболеваний пищеварительного тракта [2, 3, 14, 51, 52]. Применение пищевых волокон при заболеваниях кишечника в реальной клинической практике ограничено их плохой переносимостью. Хорошо известно, что прием нерастворимых пищевых волокон зачастую приводит к усугублению абдоминальной боли и метеоризма. Однако, как оказалось, физиологический эффект и переносимость пищевых волокон определяются не только растворимостью, но и другими их свойствами, в частности молекулярной массой, ферментируемостью и вязкостью [53]. Суммируя данные многочисленных РКИ, можно так охарактеризовать «идеальный пребиотик»: он должен быть хорошо растворимым, медленно ферментируемым, иметь низкую молекулярную массу и вязкость. Всеми этими свойствами обладают частично гидролизованные пищевые волокна циамопсиса четырехкрыльникового (травянистое растение семейства бобовых), появившиеся на российском рынке относительно недавно под торговым названием «ОптиФайбер». БАД на 100% состоит из натуральных компонентов, не содержит сахара, лактозы, глютена, подсластителей, красителей, ароматизаторов и консервантов. Частичный гидролиз пищевых волокон циамопсиса четырехкрыльникового обеспечивает хорошую переносимость без вздутия и газообразования. ОптиФайбер рекомендован для восстановления регулярной работы кишечника и сбалансированного состава кишечной микробиоты. Кроме того, натуральный состав БАД и отсутствие привыкания обуславливают возможность ее длительного применения в качестве дополнительного обогащения рациона растительными волокнами, в т. ч. у беременных женщин [54, 55].

Действующее вещество ОптиФайбер обладает достаточной доказательной базой клинических исследований, в т. ч. рандомизированных, двойных плацебо-контролируемых, с уровнем доказательности А. Показано, что частично гидролизованные пищевые волокна циамопсиса четырехкрыльникового не только регулируют работу кишечника, оказывая пребиотический эффект и увеличивая скорость кишечного транзита, но и способствуют уменьшению выраженности абдоминальной боли и вздутия живота при СРК [56, 57]. Кроме того, в опубликованных исследованиях японских ученых продемонстрирован положительный эффект частично гидролизованных пищевых волокон циамопсиса четырехкрыльникового, входящих в состав ОптиФайбер, в профилактике острых респираторных вирусных инфекций посредством повышения иммунитета [58, 59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В XXI в. понимание роли микробиома пищеварительного тракта претерпело революционные изменения. Микробиота кишечника удивительно разнообразна, а ее био-

OptiFibre®

ДВОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ

1

Естественным
образом
помогает работе
и освобождению
кишечника



2

Способствуют
восстановлению
баланса
кишечной
микрофлоры

Регулярная работа кишечника и укрепление иммунитета^{1,2}

100% растворим

Без вкуса

Без запаха

**НАТУРАЛЬНЫЙ
СОСТАВ 100%**

- ✓ Без сахара
- ✓ Без сахарозаменителей
- ✓ Без ароматизаторов
- ✓ Без консервантов
- ✓ Без красителей
- ✓ Без лактозы
- ✓ Без глютена
- ✓ Без ГМО



 Сделано
в Германии

СГР № АМ.01.48.01.003.Е.000013.02.19 от 18.02.2019

ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ НА УПАКОВКЕ.

¹ Surveillance on Stool Form and Incidence of Infections Utilized for Prevention of Infections by Highly Fermentable Dietary Fiber. - C. Takahashi, Dietitian from Hokusei Hospital. - June 2020; ESPEN 2020

² Investigates the Effect of Highly Fermentable Dietary Fiber to Reduce Influenza Infection. - M. Ogiwara, Nurse from Matsutoshi Hospital. - JSPEN 2020

Реклама

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

логические эффекты, связанные со здоровьем человека, многочисленны. К сожалению, несмотря на стремительно появляющуюся новую информацию в этой области, остается очень много нерешенных вопросов. В настоящее время убедительно показана связь между дисбиотическими изменениями микробиоты и развитием различных заболеваний кишечника — от функциональных до органических. Как правило, эти нарушения характеризуются уменьшением количества «полезных» комменсалов и увеличением доли патогенных штаммов. При этом очевидно, что патогенетические механизмы реализации этой связи намного сложнее и требуют дальнейшего изучения. 2020 год навсегда войдет в историю как год начала пандемии новой коронавирусной инфекции, но даже в этих условиях микробиота кишечника продолжает находиться под пристальным вниманием исследователей всего мира. Дисбиотические нарушения кишечника сегодня могут быть скорректированы изменением рациона питания, применением про-, пре-, син- и метабитиков, проведением фекальной трансплантации. Однако не стоит забывать, что любые воздействия не должны нарушать гармонии между кишечными бактериями, ведь именно от нее зависит функционирование не только органов пищеварения, но и всего организма в целом. В настоящее время одним из наиболее научно обоснованных и перспективных методов стимуляции роста и метаболической активности кишечной микробиоты является применение пребиотиков, среди которых лидирующее место отводится пищевым волокнам. Высокой эффективностью и хорошей переносимостью обладают частично гидролизованные пищевые волокна циамопсиса четырехкрыльчатого. Они подходят для длительного применения и имеют достаточную доказательную базу клинических исследований, в т. ч. рандомизированных двойных плацебо-контролируемых с уровнем доказательности А.

Благодарность

Редакция благодарит компанию Atrium Innovations за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Литература

- Jandhyala S.M., Talukdar R., Subramanyam C. et al. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol.* 2015;21(29):8787–8803. DOI: 10.3748/wjg.v21.i29.8787.
- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;27(5):76–93. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya Ye.K. et al. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(5):76–93 (in Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2017-5-76-93.
- Маев И.В., Черемухин С.В., Кучерявый Ю.А., Черемухина Н.В. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии IV. *Consilium Medicum.* 2016;18(8):79–85. [Maev I.V., Cheremushkin S.V., Kucheryaviy Yu.A., Cheremushkina N.V. Irritable bowel syndrome. Rome criteria IV. *Consilium Medicum.* 2016;18(8):79–85 (in Russ.).]
- Tana C., Umesaki Y., Imaoka A. et al. Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22(5):512–519. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01427.x.
- Carroll I.M., Ringel-Kulka T., Siddle J.P., Ringel Y. Alterations in composition and diversity of the intestinal microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(6):521–530. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01891.x.
- Tap J., Derrien M., Törnblom H. et al. Identification of an intestinal microbiota signature associated with severity of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2017;152(1):111–123. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.09.049.
- Vandeputte D., Falony G., Vieira-Silva S. et al. Stool consistency is strongly associated with gut microbiota richness and composition, enterotypes and bacterial growth rates. *Gut.* 2015;65(1):57–62. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309618.
- Ohman L., Simrén M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7(3):163–173. DOI: 10.1038/nrgastro.2010.4.

- Botschuijver S., Roeselers G., Levin E. et al. Intestinal Fungal Dysbiosis Is Associated With Visceral Hypersensitivity in Patients With Irritable Bowel Syndrome and Rats. *Gastroenterology.* 2017;153(4):1026–1039. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.06.004.
- Tillisch K., Labus J., Kilpatrick L. et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology.* 2013;144(7):1394–1401. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.043.
- Ohman L., Simrén M. Intestinal microbiota and its role in irritable bowel syndrome (IBS). *Curr Gastroenterol Rep.* 2013;15(5):323. DOI: 10.1007/s11894-013-0323-7.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(2):76–89. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Abdulganieva D.I. et al. Practical Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and Russian Gastroenterological Association (RGA) for Probiotics in Treatment and Prevention of Gastroenterological Diseases in Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;30(2):76–89 (in Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-2-76-89.
- Шептулин А.А., Визе-Хрипунова М.А. Сравнительная оценка американских, немецких, французских и российских рекомендаций по ведению больных с синдромом раздраженного кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;26(2):43–49. [Sheptulin A.A., Vize-Khripunova M.A. Comparative of relation of American, German, French and Russian guidelines on irritable bowel syndrome management. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016;26(2):43–49 (in Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2016-5-99-103.
- Ахмедов В.А., Орлов И.Н., Гаус О.В. Современные методы реабилитации пациентов с синдромом раздраженного кишечника. *Терапия.* 2017;3(13):49–55. [Akhmedov V.A., Orlov I.N., Gaus O.V. Modern methods of rehabilitation of patients with irritable bowel syndrome. *Therapiya.* 2017;3(13):49–55 (in Russ.).]
- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология.* 2017;59(1):6–30. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L. et al. Clinical guide of Russian association of gastroenterology and Russian association of coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Coloproctology.* 2017;59(1):6–30 (in Russ.).]
- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. *Колопроктология.* 2017;60(2):7–29. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L. et al. Clinical guide of Russian association of gastroenterology and Russian association of coloproctology on diagnostics and treatment of crohn's disease. *Koloproktologia.* 2017;60(2):7–29 (in Russ.).]
- Weimers P., Munkholm P. The Natural History of IBD: Lessons Learned. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2018;16(1):101–111. DOI: 10.1007/s11938-018-0173-3.
- Burisch J., Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(8):942–951. DOI: 10.3109/00365521.2015.1014407.
- David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N. et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature.* 2014;505(7484):559–563. DOI: 10.1038/nature12820.
- Акиншина А.И., Смирнова Д.В., Загайнова А.В. и др. Перспективы использования методов коррекции микробиоты при терапии воспалительных заболеваний кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(2):12–22. [Akinshina A.I., Smirnova D.V., Zagainova A.V. et al. Prospects of Using Microbiota Correction Methods in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019;29(2):12–22 (in Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-2-12-22.
- Kiesler P., Fuss I.J., Strober W. Experimental models of inflammatory bowel diseases. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2015;1(2):154–170. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2015.01.006.
- Zhou L., Zhang M., Wang Y. et al. Faecalibacterium prausnitzii Produces Butyrate to Maintain Th17/Treg Balance and to Ameliorate Colorectal Colitis by Inhibiting Histone Deacetylase 1. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(9):1926–1940. DOI: 10.1093/ibd/izy182.
- Zheng L., Kelly C.J., Battista K.D. et al. Microbial-Derived Butyrate Promotes Epithelial Barrier Function through IL-10 Receptor-Dependent Repression of Claudin-2. *J Immunol.* 2017;199(8):2976–2984. DOI: 10.4049/jimmunol.1700105.
- Byndloss M.X., Olsen E.E., Rivera-Chávez F. et al. Microbiota-activated PPAR-γ signaling inhibits dysbiotic Enterobacteriaceae expansion. *Science.* 2017;357(6351):570–575. DOI: 10.1126/science.aam9949.
- Gonçalves P., Araújo J.R., Di Santo J.P. A cross-talk between microbiota-derived short-chain fatty acids and the host mucosal immune system regulates intestinal homeostasis and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(3):558–572. DOI: 10.1093/ibd/izz029.
- Уалиева А.Е., Ошибаева А.Е., Нурбакыт А.Н. Эпидемиология и факторы риска воспалительных заболеваний кишечника. *Vestnik KazNMU.* 2018;2:430–433. [Ualiev A.E., Oshibaeva A.E., Nurbakyt A.N. Epidemiology and risk factors for inflammatory bowel disease. *Vestnik KazNMU.* 2018;2:430–433 (in Russ.).]
- Magnusson M.K., Strid H., Isaksson S. et al. The mucosal antibacterial response profile and fecal microbiota composition are linked to the disease course in patients with newly diagnosed ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(6):956–966. DOI: 10.1097/MIB.0000000000001130.
- Кочкина С.О., Гордеев С.С., Мамедли З.З. Влияние микробиоты человека на развитие колоректального рака. *Тазовая хирургия и онкология.* 2019;9(3):11–17. [Kochkina S.O., Gordeev S.S., Mamedli Z.Z. Role of human microbiota in the development of colorectal cancer. *Pelvic Surgery and Oncology* 2019;9(3):11–17 (in Russ.).] DOI: 10.17650/2686-9594-2019-9-3-11-17.

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

Исследование параметров иммунной системы при профилактике острых респираторных вирусных инфекций препаратом с противовирусной и иммуностропной активностью у здоровых добровольцев

Д.м.н. Е.Г. Головачева¹, Д.м.н. О.И. Афанасьева¹, к.м.н. В.В. Попова², Д.м.н. А.А. Краснов³, А.В. Левина⁴, к.м.н. В.А. Апрятина⁴, Д.м.н. С.В. Петленко⁵

¹ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ООО «МедФорт», Санкт-Петербург

³Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург

⁴АО «МБНПК «Цитомед», Санкт-Петербург

⁵ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить в рамках неспецифической иммунопрофилактики безопасность и иммуностропную эффективность длительного приема различных лекарственных форм (порошок и сироп) препарата с противовирусной и иммуностропной активностью Цитовир®-3.

Материал и методы: обследовано 40 добровольцев (средний возраст 25,9±3,6 года), получавших препарат по 12 мл 3 р/сут в течение 14 дней. На скрининге, на 7-й и 17-й дни исследования оценивались такие иммунологические показатели, как индуцированная окислительная активность гранулоцитов и моноцитов в крови; содержание в сыворотке титра общего интерферона (ИФН), выработка вирус-индуцированного ИФН-α и ИФН-β, содержание сывороточного IgA и секреторного sIgA в слюне; фагоцитарная и окислительная активность гранулоцитов и моноцитов периферической крови.

Результаты исследования: в процессе приема препарата выявлено статистически значимое увеличение количества лиц с высокими титрами вирус-индуцированного ИФН-α и ИФН-β (1/160 и 1/320). Отмечено достоверное повышение медианы стимулированной окислительной активности нейтрофильных гранулоцитов: от 275 у. е. на скрининге до 945,5 у. е. к 17-му дню (Цитовир®-3 порошок) и от 282 у. е. до 453 у. е. соответственно (Цитовир®-3, сироп). Установлено статистически значимое увеличение относительного количества гранулоцитов и моноцитов, фагоцитирующих *Escherichia coli*, при сравнении данных на скрининге и на 17-й день ($p < 0,001$).

Выводы: препарат Цитовир®-3 в двух лекарственных формах в рамках заявленных показаний к применению (профилактика и лечение гриппа и ОРВИ) оказывает положительное влияние на ряд показателей врожденной иммунологической реактивности организма. Длительный прием препарата с высоким уровнем безопасности позволяет усилить иммунорезистентность организма к инфекционным агентам, особенно в эпидемический период.

Ключевые слова: неспецифическая иммунопрофилактика, врожденный иммунитет, секреторный иммуноглобулин А, окислительная активность гранулоцитов, вирус-индуцированный интерферон -α и -β, фагоцитоз.

Для цитирования: Головачева Е.Г., Афанасьева О.И., Попова В.В. и др. Исследование параметров иммунной системы при профилактике острых респираторных вирусных инфекций препаратом с противовирусной и иммуностропной активностью у здоровых добровольцев. РМЖ. 2021;4:17–21.

ABSTRACT

Study concerning immune system parameters in the prevention of acute respiratory viral infections using a drug with antiviral and immunotropic activity in healthy subjects

E.G. Golovacheva¹, O.I. Afanasieva¹, V.V. Popova², A.A. Krasnov³, A.V. Levina⁴, V.A. Apryatina⁴, S.V. Petlenko⁵

¹Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg

²LLC MedFort, Saint Petersburg

³S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg

⁴JSC MBSPC CYTOMED, Saint Petersburg

⁵S.N. Golikova Scientific and Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical Biological Agency of Russian Federation, Saint Petersburg

Aim: to study the safety and immunotropic efficacy concerning long-term administration of various dosage forms (powder and syrup) of Cytovir®-3 with antiviral and immunotropic activity during non-specific immunoprophylaxis.

Patients and Methods: 40 subjects (average age 25.9±3.6 years) were examined who received the drug at a dose of 12 ml 3 times a day for 14 days. During screening, on the 7th and 17th days of the study, the following immunological parameters were evaluated: induced oxidant activity of granulocytes and monocytes in the blood; total interferon (IFN) titer count in the serum; production of virus-induced IFN-α and -β; serum IgA count; secretory IgA count in saliva; phagocytic and oxidative activity of granulocytes and monocytes of peripheral blood.

Results: a statistically significant increase in the number of subjects with high titers of virus-induced IFN- α and - β (1/160 and 1/320) was revealed during the drug administration. There was a significant increase in the median of stimulated oxidative activity of neutrophilic granulocytes: from 275 c.u. (at screening) up to 945.5 c.u. e. (by the 17th day; Cytovir[®]-3 powder) and from 282 c.u. up to 453 c.u. (Cytovir[®]-3, syrup).

Conclusions: Cytovir[®]-3 in two dosage forms within the declared indications for use (prevention and treatment of influenza and ARVI), has a positive effect on a number of parameters of innate immunological reactivity of the body. Long-term drug administration with a high safety profile allows for increasing the body's immune resistance to infectious agents, especially during the epidemic period.

Keywords: nonspecific immunoprophylaxis, innate immunity, secretory IgA, granulocyte oxidative activity, virus-induced interferon- α and - β , phagocytosis.

For citation: Golovacheva E.G., Afanasieva O.I., Popova V.V. et al. Study concerning immune system parameters in the prevention of acute respiratory viral infections using a drug with antiviral and immunotropic activity in healthy subjects. *RMJ*. 2021;4:17–21.

ВВЕДЕНИЕ

На фоне неустойчивой эпидемической обстановки в мире проблеме профилактики острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) уделяется пристальное внимание. Основным методом специфической профилактики гриппа и новой коронавирусной инфекции COVID-19 является вакцинация. Тем не менее, несмотря на эффективность данного метода, сохраняются значительные проблемы, связанные именно с его специфичностью, отсутствием вакцин против большей части возбудителей ОРВИ и достаточно высоким числом отказов от вакцинации, связанных с дискуссиями о возможных осложнениях данного метода [1, 2]. Кроме того, грипп и ОРВИ остаются практически неконтролируемыми заболеваниями из-за высокой изменчивости антигенной структуры циркулирующих вирусов гриппа и гетерогенности возбудителей острых респираторных инфекций, насчитывающих более 200 видов. Новые исследования по коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2, также показали механизмы подавления интерферогенеза и уклонения от иммунного ответа, как и при других ОРВИ [3, 4].

В современной научной литературе продолжается дискуссия о роли и эффективности неспецифической иммунопрофилактики при ОРВИ. Естественно, что многочисленные коллективы исследователей настойчиво ищут дополнительные пути и средства решения этой серьезной проблемы.

Комплексный препарат Цитовир[®]-3 представляет собой развитие концепции трехкомпонентной схемы профилактики и раннего патогенетического лечения гриппа и ОРВИ, предусматривающей сочетанное применение хорошо изученных фармакопейных лекарственных средств: бендазола, тимогена натрия и аскорбиновой кислоты — в течение 4 дней. Приведенная методика защищена патентом РФ № 2107498 (1998 г.). Прием препаратов по данной комбинированной схеме позволял снизить респираторную заболеваемость как взрослых, так и детей в организованных коллективах в 1,5–3 раза. Опыт проведенных доклинических и клинических исследований свидетельствует о возможности применения препарата Цитовир[®]-3 в очагах ОРВИ и гриппа для различных видов массовой профилактики [1, 4]. Вместе с тем некоторые механизмы иммунотропной активности данного препарата остаются не вполне изученными.

Цель исследования: изучить безопасность, переносимость и иммунотропную активность (фармакодинамику) у здоровых лиц, получавших пролонгированный курс (14 дней) различных лекарственных форм препарата Цитовир[®]-3.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на основании разрешения Минздрава России и после экспертизы совета по этике при Минздраве России. В соответствии с дизайном, предполагавшим открытое исследование иммунологических параметров на фоне приема двух лекарственных форм препарата Цитовир[®]-3 в форме порошка для приготовления раствора и сиропа, обследовано 40 добровольцев мужского пола, средний возраст которых составил 25,9±3,6 года. Все добровольцы, включенные в исследование (для каждой лекарственной формы препарата по 20 человек), были совершеннолетними здоровыми мужчинами без жалоб на момент выполнения процедур скрининга, не имеющими хронических заболеваний и не принимающими какие-либо препараты сопутствующей терапии. Согласно критериям включения все показатели, характеризующие состояние основных витальных функций всех прошедших скрининг добровольцев, находились в пределах нормальных значений. При анализе данных клинического и биохимического исследований крови, общего анализа мочи на этапе скрининга не было зарегистрировано ни одного клинически значимого случая отклонения показателей от референсных значений. Общая продолжительность участия в исследовании для одного добровольца составила 18 дней: скрининг — 2 дня, прием препарата — 14 дней, заключительное обследование (период наблюдения) — 2 дня. Добровольцы получали препарат Цитовир[®]-3 по одинаковой схеме: по 12 мл готового раствора или сиропа за 30 мин до еды 3 р/день.

Согласно протоколу клиническое исследование имело следующие реперные точки. В каждой группе на скрининге, на 7-й и 17-й дни исследования оценивались иммунологические показатели, влияющие на резистентность организма к возбудителям респираторных инфекций: индуцированная окислительная активность гранулоцитов и моноцитов периферической крови по величине флуоресценции и фагоцитарная активность (фагоцитарный индекс) гранулоцитов и моноцитов периферической крови с помощью лазерной проточной цитофлуориметрии. В эти же сроки оценивали содержание в сыворотке общего интерферона (ИФН) и выработку клетками индуцированного вирусом болезни Ньюкасла ИФН- α и ИФН- β биологическим методом (результат представлен в титрах, равных международным единицам (МЕ) активности ИФН в 1 мл сыворотки крови (МЕ/мл)) [5]. Содержание секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в слюне и сывороточного IgA определяли методом ИФА. Помимо иммунологических параметров ежедневно оценивались безопасность и переносимость лекарственного препарата по абсолютному/относительному количеству и степени тяжести нежелательных явлений (НЯ) у добровольцев.

Регистрировались НЯ, объективно зафиксированные врачом-исследователем, а также субъективно отмеченные самим добровольцем. В первом случае НЯ выявлялись по клиническим показателям витальных функций в рамках стандартного физикального осмотра, а также по лабораторным и инструментальным параметрам (клиническое и биохимическое исследование крови, общий анализ мочи, ЭКГ) в 1, 7 и 17-й дни исследования. Кроме того, определяли маркеры гепатитов В и С, ВИЧ и сифилиса в 1-й день исследования.

Для проведения *статистического анализа* был использован пакет статистических программ Statistica 12.0 for Windows. За уровень статистической значимости было принято значение $p < 0,05$. Данные, распределение которых соответствовало нормальному, были представлены в виде средних арифметических значений с указанием стандартных квадратических отклонений. Данные, распределение которых отличалось от нормального (для оценки отличия распределения от нормального был использован критерий Лиллиефорса), были представлены в виде медианы и квартильных интервалов. В связи с небольшим объемом выборки для оценки динамики показателей между визитами в большинстве случаев использовались непараметрические критерии. Оценка динамики показателей проводилась с использованием критерия Уилкоксона и критерия МакНемара. При необходимости применялась поправка Бонферрони на множественность сравнения. Достоверность различий между показателями зависимых групп для параметрических данных с нормальным распределением оценивалась с помощью *t*-критерия Стьюдента для связанных групп [6]. С целью контроля валидности полученных данных формирование баз и их статистическая обработка проводились параллельно специалистами по биостатистике в двух независимых центрах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нежелательных явлений в ходе клинического исследования зарегистрировано не было. Клинически значимых негативных отклонений клинических и лабораторных показателей не зафиксировано. Выбывших участников на этапе клинического исследования не было. Все добровольцы завершили исследование в плановом порядке согласно протоколу.

На фоне приема различных лекарственных форм препарата Цитовир®-3 не отмечено существенного изменения уровня IgA в крови добровольцев (медианные значения показателя в 2, 7, 17-й дни исследования соответственно: 1,835 г/л, 1,505 г/л, 1,465 г/л при приеме препарата в форме порошка и 1,415 г/л, 1,315 г/л, 1,335 г/л — в форме сиропа).

При анализе изменений содержания sIgA в слюне от скрининга к 17-му дню исследования отмечен статистически значимый ($p=0,012$) рост данного показателя (скрининг — 23,6 мкг/мл; 7-й день — 47,8 мкг/мл; 17-й день — 54,9 мкг/мл) в процессе приема исследуемого препарата в форме порошка. На фоне приема препарата в виде сиропа к 7-му дню отмечено незначительное снижение, а в дальнейшем рост уровня sIgA в слюне — на 18,4% к 17-му дню. Однозначно трактовать разнонаправленные изменения у здоровых добровольцев достаточно сложно, так как изменения уровня sIgA могут быть обусловлены различными экзо- и эндогенными факторами (состоянием органов ротовой полости, но-

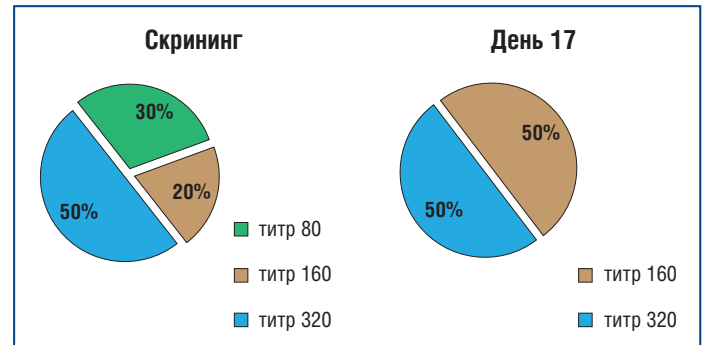


Рис. 1. Количество добровольцев с различными титрами вирус-индуцированного ИФН- α и ИФН- β до и после приема препарата Цитовир®-3

соглотки; хроническими воспалительными заболеваниями; изменением пейзажа микрофлоры при формировании нового коллектива добровольцев; уровнем аллергизации и т. д.). Критическая оценка статистической значимости вышеописанных внутригрупповых различий в полученных результатах и их трактовка проводились с учетом пересечения межквартильных диапазонов выборок на всех визитах [7, 8].

В начале исследования титр вирус-индуцированного ИФН- α и ИФН- β 1/80 был у каждого третьего волонтера, что ниже нормы (128–640 МЕ/мл) [5]. Оценка динамики уровня вирус-индуцированного ИФН- α и ИФН- β от дня скрининга к 17-му дню показала статистически значимое ($\chi^2=6,0$; $p=0,015$) увеличение количества лиц с титрами 1/160 по сравнению с исходными данными с 20% до 50%. Данный факт явился непосредственным положительным результатом применения исследуемой схемы препарата Цитовир®-3 в двух лекарственных формах и может быть отнесен к категории клинически значимых (рис. 1).

При этом базальный (спонтанный) уровень *in vitro* не стимулированной секреции ИФН- α и ИФН- β и общего ИФН в сыворотке крови у всех участников находился в пределах нормальных титров 1/10–1/20. Таким образом, анализ полученных результатов показал, что исследуемый препарат не оказывает прямого стимулирующего влияния на уровень выработки общего ИФН.

Применение различных лекарственных форм препарата Цитовир®-3 практически не влияло на уровень стимулированной окислительной активности моноцитов, который сохранялся стабильным на протяжении всего клинического исследования (медианные значения показателя в 2, 7 и 17-й дни исследования соответственно: 58,5 у. е., 59,5 у. е., 59,5 у. е. при приеме препарата в форме порошка и 93,5 у. е., 64,0 у. е., 77,0 у. е. — в форме сиропа).

Однако применение различных лекарственных форм препарата Цитовир®-3 показало достоверное повышение медианы стимулированной окислительной активности нейтрофильных гранулоцитов в течение исследования: от 275 у. е. до начала приема препарата (скрининг) до 945,5 у. е. к 17-му дню (порошок) и от 282 у. е. до 453 у. е. соответственно (сироп), что свидетельствует об усилении потенциальной способности нейтрофильных гранулоцитов к дезинтеграции антигенов и повышении резистентности к инфекционным заболеваниям (рис. 2) [9, 10].

Выявленный статистически значимый прирост стимулированной окислительной активности нейтрофильных гранулоцитов (скрининг / день 7, $p=0,000449$; скрининг / день 17, $p=0,000089$; день 7 / день 17, $p=0,000089$) у здоровых добровольцев свидетельствует о наличии у комплек-

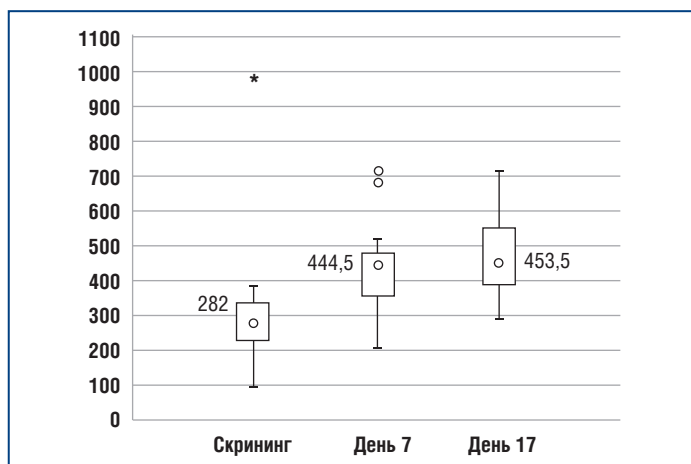


Рис. 2. Распределение параметров интенсивности флуоресценции окислительной ферментативной активности (условные единицы) нейтрофильных гранулоцитов в процессе приема препарата Цитовир®-3 (сироп) (представлены: медианы, 25% и 75% квантили, ° — выбросы значений показателя, * — экстремальные выбросы)

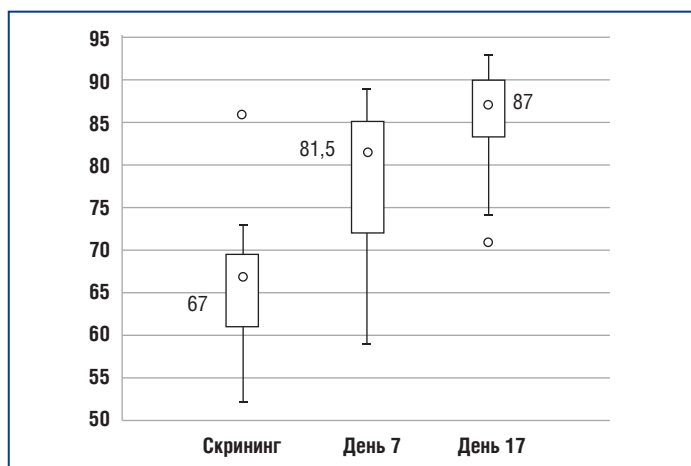


Рис. 3. Распределение количества фагоцитирующих моноцитов (%) в процессе приема препарата Цитовир®-3, сироп (представлены: медианы, 25% и 75% квантили, ° — выбросы значений показателя)

са Цитовир®-3 иммуномодулирующей активности, заключающейся в потенцировании метаболических параметров клеток врожденного иммунитета, которые не изменяют иммунный гомеостаз здоровых людей, но могут быть реализованы при взаимодействии организма с патогенами (вирусами, бактериями, грибами, простейшими) [9–12].

Результаты оценки параметров распределения относительного количества моноцитов, фагоцитирующих стандартную культуру бактерий *Escherichia coli* (фагоцитарный индекс), на скрининге, на 7-й и 17-й дни показали, что динамика изменения данного показателя на фоне приема исследуемого препарата носила линейный характер и была отнесена к категории положительных (при сравнении данных 2-го и 7-го дней: $Z=3,379$, $p<0,001$; при сравнении данных скрининга и 17-го дня: $t=-9,46$, $p<0,001$), так как повышение данного показателя характеризует усиление иммунорезистентности организма к инфекционным агентам (рис. 3) [11, 12].

Следует отметить, что динамика данного показателя на фоне пролонгированного курса приема исследуемого препарата Цитовир®-3 характеризуется линейным ростом со статистически значимым увеличением при сравнении

данных, полученных на скрининге и в 7-й день, а также на скрининге и в 17-й день исследования.

Несмотря на то, что во всех реперных точках исследования средние значения относительного количества гранулоцитов, фагоцитирующих *E. coli*, находились в пределах референсного интервала (что является свидетельством сохранения благоприятного профиля безопасности исследуемого препарата), отмечался вместе с тем статистически значимый рост этого показателя при сравнении данных в день скрининга и в 17-й день исследования — 93,5% и 97,5% соответственно ($Z=3,621$, $p<0,001$). Сходные результаты получены и при использовании порошка для приготовления сиропа, что характеризует стабильную воспроизводимость изученных параметров как клеточного, так и гуморального врожденного иммунитета независимо от лекарственной формы препарата.

Увеличение фагоцитарной и ферментативной активности гранулоцитов и моноцитов имеет большую клиническую значимость, которая заключается в повышении микробцидной активности клеток врожденного иммунитета, способствующего предотвращению манифестации респираторных инфекций и уменьшению количества бактериальных осложнений гриппа, ОРВИ и COVID-19, что показано и другими авторами [13–15].

Выводы

В ходе оценки полученных лабораторных данных было выявлено, что препарат Цитовир®-3 в двух лекарственных формах (сироп и порошок для приготовления раствора) в рамках заявленных показаний к применению (профилактика и лечение гриппа и ОРВИ) оказывает положительное влияние на ряд показателей иммунологической реактивности организма.

1. Отмечено влияние на параметры врожденного клеточного иммунитета (прирост стимулированной окислительной ферментативной активности нейтрофильных гранулоцитов и увеличение количества фагоцитирующих моноцитов и нейтрофилов), это позволяет усилить врожденную иммунорезистентность организма к инфекционным агентам, что особенно важно в эпидемический период.
2. Выявленное повышение содержания sIgA в слюне на фоне приема препарата свидетельствует об усилении иммунореактивности организма и служит подтверждением наличия у исследуемого лекарственного средства профилактического действия.
3. Исследуемый препарат оказывает положительное влияние на выработку вирус-индуцированного ИФН- α и ИФН- β преимущественно у лиц с исходно низкими значениями данного показателя, что говорит о повышении функциональной активности ИФН-продуцирующих клеток и противовирусной активности препарата.
4. Длительный прием препарата в обеих лекарственных формах показал высокий уровень безопасности, так как ни один из исследованных параметров не имел значимых отклонений от нормы.

Исследование проведено при поддержке АО «Медико-биологический научно-производственный комплекс «Цитомед» и имеет статус официально одобренного и зарегистрированного в реестре Минздрава России.

Конфликт интересов

Левина А.В., Апрытина В.А. являются сотрудниками компании.

Участие авторов

Головачева Е.Г. — написание и редактирование текста публикации, утверждение и ответственность за окончательный вариант статьи.

Афанасьева О.И. — редактирование текста статьи.

Попова В.В. — проведение исследования.

Краснов А.А. — написание дизайна и проведение исследования, статистическая обработка клинических данных, редактирование статьи.

Левина А.В. — научное консультирование.

Апрытина В.А. — научное консультирование.

Петленко С.В. — написание дизайна исследования, экспертная оценка и контроль его выполнения, научное редактирование статьи.

Литература

- Смирнов В.С. Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций. СПб.: АЙСИНГ; 2012. [Smirnov V.S. Prevention and treatment of influenza and acute respiratory viral infections. St. Petersburg: AISING; 2012 (in Russ.).]
- Дуда А.К., Коцюбайло Л.П. Современная иммуотропная терапия больных коронавирусом инфекциями. Актуальная инфектология. 2016;3(12):33–37. [Duda A.K., Kotsyubailo L.P. Modern immunotropic therapy of patients with coronavirus infections. Actual Infectology. 2016;3(12):33–37 (in Ukrainian).]
- Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L. et al. Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe COVID-19 patients. Science. 2020;369(6504):718–724. DOI: 10.1101/2020.04.19.20068015.
- Ерофеева М.К., Позднякова М.Г., Головачева Е.Г. Сравнительная клиническая эффективность лекарственных средств неспецифической профилактики гриппа и ОРВИ у детей в период сезонного подъема заболеваемости. Журнал инфектологии. 2020;12(2):63–70. [Erofeeva M.K., Pozdnyakova M.G., Golovacheva E.G. Comparative clinical effectiveness of medicines for non-specific prevention of influenza and ARVI in children during the seasonal rise in morbidity. Journal of Infectology. 2020;12(2):63–70 (in Russ.).]

- Киселев О.И., Мазуров В.И., Малиновская В.В. и др. Определение интерферонов статуса как метод оценки иммунореактивности при различных формах патологии: пособие для врачей. Под ред. О.И. Киселева. СПб.; 2002. [Kiselev O.I., Mazurov V.I., Malinovskaya V.V. et al. Determination of interferon status as a method for assessing immunoreactivity in various forms of pathology: a guide for physicians. Ed. O.I. Kiseleva. StP.; 2002 (in Russ.).]
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера; 2002. [Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application of STATISTICA package. M.: MediaSphere; 2002 (in Russ.).]
- Varadhachary A., Chatterjee D., Garza J. et al. Salivary anti-SARS-CoV-2 IgA as an accessible biomarker of mucosal immunity against COVID-19. medRxiv. 2020:2020.08.07.20170258. DOI: 10.1101/2020.08.07.20170258. Preprint.
- Смирнов В.С. Цитовир-3 повышает активность гуморальных факторов системы врожденного иммунитета. Российский аллергологический журнал. 2012;1(1):293–294. [Smirnov V.S. Cytovir-3 increases the activity of humoral factors of the innate immune system. Russian Allergological Journal. 2012;1(1):293–294 (in Russ.).]
- Gordon S. Targeting a monocyte subset to reduce inflammation. Circ. Res. 2012;110(11):1546–1548. DOI: 10.1161/RES.0b013e31825ec26d.
- Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Невважай Т.А. и др. Лекция 3. Особенности структуры, функции и метаболизма моноцитов крови и мононуклеарно-фагоцитирующей системы тканей. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015;4(2):290–292 (in Russ.). [Chesnokova N.P., Ponukalina E.V., Nevvazhay T.A. et al. Lecture 3. Features of the structure, function and metabolism of blood monocytes and the mononuclear-phagocytic system of tissues. International Journal of Applied and Fundamental Research. 2015;4(2):290–292 (in Russ.).]
- Андрюков Б.Г., Сомова Л.М., Дробот Е.И., Матосова Е.В. Защитные стратегии нейтрофильных гранулоцитов от патогенных бактерий. Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2017;1(68):4–18. [Andriukov B.G., Somova L.M., Drobot E.I., Matosova E.V. Protective strategies of neutrophil granulocytes against pathogenic bacteria. Health. Medical ecology. The science. 2017;1(68):4–18 (in Russ.).]
- Cooper G.E., Pounce Z.C., Wallington J.C. et al. Viral Inhibition of Bacterial Phagocytosis by Human Macrophages: Redundant Role of CD36. PLoS One. 2016;11(10):0163889.

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

Цитовир-3

«ЦИТОВИР-3» – комплексный препарат, предназначенный для профилактики и раннего патогенетического лечения гриппа и других ОРВИ. Препарат применяется с 2001 года.

Реклама

БЕРЕЖНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОРВИ и ГРИППА ДЛЯ ВСЕЙ СЕМЬИ



Капсулы 12 - 24 - 48
взрослым и детям от 6 лет
сироп и порошок
детям от 1 года

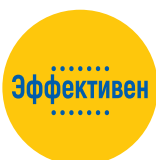
курс приема **4 дня**

Стандартная курсовая схема приема ЦИТОВИРА-3

Назначение	Показание	Доза
Лечение гриппа и ОРВИ	• Появление первых симптомов заболевания: недомогание, першение в горле, насморк, кашель	по одной капсуле 3 раза в день 4 дня
Профилактика гриппа и ОРВИ	• При непосредственном контакте с больным гриппом и другими ОРВИ	по одной капсуле 3 раза в день 4 дня
	• В период эпидемического подъема заболеваемости гриппом и другими ОРВИ	по одной капсуле 1 раз в день 12 дней

Профилактические курсы, при необходимости, повторяют через 3 недели (до нормализации эпидемической обстановки).

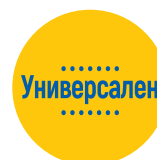
ПОЧЕМУ ЦИТОВИР-3?



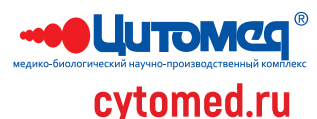
Эффект от курсового применения сохраняется в течение месяца



со всеми средствами симптоматической терапии гриппа и ОРВИ



детям от 1 года – порошок и сироп, детям после 6 лет и взрослым – капсулы



Клинико-лабораторная характеристика COVID-19

И.В. Маннанова¹, В.Т. Семенов², д.м.н. Ж.Б. Понежева¹, профессор В.В. Макашова¹,
А.А. Гришаева¹, д.м.н. Е.В. Мелехина¹, д.м.н. А.А. Плоскирева¹, к.м.н. С.В. Николаева¹,
академик РАН В.В. Малеев¹

¹ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

²ЦВМИР «Березовая роща» ФКУЗ «МСЧ МВД России по г. Москве», Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выявление клинико-лабораторных особенностей COVID-19 у госпитализированных больных с заболеванием легкой и средней степени тяжести.

Материал и методы: в исследование было включено 227 больных с диагнозом «коронавирусная инфекция COVID-19» в возрасте от 18 до 93 лет, средний возраст — 48,0±2,8 года (158 (69,6%) мужчин и 69 (30,4%) женщин). У 151 (66,5%) пациента было подтверждено наличие вируса SARS-Cov-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), а у 76 человек (33,5%) диагноз был поставлен клинически и эпидемиологически при наличии отрицательного результата ПЦР. Обследование пациентов проводилось согласно временным рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

Результаты исследования: клиническая картина заболевания у большинства пациентов характеризовалась наличием двусторонней вирусной пневмонии — у 185 (81,5%) больных, а у 37 (16,3%) человек заболевание протекало без поражения легких, в форме ОРВИ с вовлечением только верхних дыхательных путей. Среди пациентов с пневмонией легкая степень тяжести регистрировалась у 52 (80%) больных, средняя — у 133 (20%). У мужчин по сравнению с женщинами чаще наблюдались симптомы интоксикации (50,6% против 28,2%) и одышка (28,2% против 10,1%). У 73% больных регистрировали разной степени дыхательную недостаточность (ДН), у 26% признаков ДН не было. По данным КТ в момент госпитализации повреждение легочной ткани различной степени наблюдалось у 88% больных. В динамике у большинства пациентов отмечалось снижение степени повреждения легких, но в 30% случаев отсутствовал регресс поражения легких на момент окончания периода госпитализации.

Заключение: новая коронавирусная инфекция, вызываемая SARS-Cov-2, является системным заболеванием с полиорганом поражением, и требуется дальнейшее углубленное изучение его клинико-иммунологических особенностей.

Ключевые слова: коронавирус, COVID-19, SARS-Cov-2, пневмония, дыхательная недостаточность, компьютерная томография.

Для цитирования: Маннанова И.В., Семенов В.Т., Понежева Ж.Б. и др. Клинико-лабораторная характеристика COVID-19. РМЖ. 2021;4:22–25.

ABSTRACT

Clinical and laboratory characteristics of COVID-19

I.V. Mannanova¹, V.T. Semenov², Zh.B. Ponezheva¹, V.V. Makashova¹, A.A. Grishaeva¹, E.V. Melekhina¹, A.A. Ploskireva¹, S.V. Nikolaeva¹, V.V. Maleev¹

¹Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow

²Center for Restorative Medicine and Rehabilitation "Berezovaya Roscha", Medical Unit of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation, Moscow

Aim: to identify clinical and laboratory patterns of COVID-19 in hospitalized patients with mild to moderate disease.

Patients and Methods: the study included 227 patients with COVID-19 aged 18 to 93 years (average age of men — 48.0±2.8 years (158 (69.6%), women — 69 (30.4%)). In 151 patients (66.5%), the presence of SARS-Cov-2 virus was confirmed by polymerase chain reaction (PCR), and in 76 people (33.5%), the diagnosis was clinically and epidemiologically established in the presence of a negative PCR result. The examination of patients was conducted according to the temporary recommendations "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)".

Results: the disease clinical picture in most patients was characterized by the presence of bilateral viral pneumonia (in 185 patients (81.5%)), whereas in 37 patients (16.3%), the disease proceeded without lung damage in the ARVI form with involvement of the upper respiratory tract. Among patients with pneumonia, mild severity was recorded in 52 (80%) patients, and moderate — in 133 (20%) patients. Men in comparison to women were more likely to have symptoms of intoxication (50.6% vs. 28.2%) and dyspnea (28.2% vs. 10.1%). 73% of patients had different degrees of respiratory failure (RF), quarter of patients (26%) had no signs of RF. According to CT data, at the time of hospitalization, lung tissue damage of varying degrees was observed in 88% of patients. Dynamics of most patients showed a decrease in the lung damage degree, however, in 30% of cases there was no lung damage regression at the end of the hospitalization period.

Conclusion: the new coronavirus infection caused by SARS-Cov-2 is a systemic disease with multiple organ damage and requires further careful study of clinical and immunological patterns.

Keywords: coronavirus, COVID-19, SARS-Cov-2, pneumonia, respiratory failure, computed tomography.

For citation: Mannanova I.V., Semenov V.T., Ponezheva Zh.B. et al. Clinical and laboratory characteristics of COVID-19. RMJ. 2021;4:22–25.

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2, стала серьезной проблемой во всем мире. Появившись в 2019 г. в Китае и приведя к пандемии, SARS-CoV-2 из семейства коронавирусов поставил человечество и в первую очередь медико-биологические науки перед сложнейшей проблемой борьбы с новым инфекционным агентом.

Общее число инфицированных на планете в настоящее время составляет более 26 млн в 209 странах, умерших — около 1 млн, в то время как от гриппа каждый год умирает до 650 тыс. по всему миру [2]. Эти цифры продолжают расти каждый день, и, по мнению многих специалистов, пик эпидемии в некоторых странах еще не пройден [1]. Число заболевших COVID-19 в нашей стране превышает 1 млн, число летальных случаев — более 18 тыс. [1].

SARS-CoV-2 — одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относящийся ко второй группе патогенности. Рядом авторов установлено, что в проникновении вируса в клетки-мишени основную роль играют рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) [3]. Эти рецепторы экспрессированы на поверхностях эпителия верхних дыхательных путей, энтероцитов тонкого кишечника, эндотелия сосудов, макрофагов.

Основной мишенью SARS-CoV-2 являются альвеолярные клетки II типа, что определяет поражение легких как основное клиническое проявление заболевания. Наличие рецепторов АПФ2 на мембранах эпителия желудка и энтероцитов предполагает развитие катарального гастроэнтероколита. Некоторые исследования описывают поражение нейронов головного мозга и глии, которые также имеют АПФ2-рецепторы, при этом закономерно проявление неврологической симптоматики и потери обоняния [4]. По другим данным, anosmia может быть связана с поражением клеток слизистой оболочки носа и/или отеком слизистой оболочки носоглотки [5].

Особую роль в патогенезе новой коронавирусной инфекции COVID-19, особенно при тяжелом течении, играет избыточный ответ иммунной системы с массивным высвобождением цитокинов — «цитокиновый шторм» [6, 7], который определяет возникновение и прогрессирование острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Происходит избыточная активация цитотоксических лимфоцитов и макрофагов, которые индуцируют выработку большого количества провоспалительных цитокинов: интерлейкинов ИЛ-1, -2, -6, -8, -10, фактора некроза опухоли α , гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, моноцитарного хемотаксиса протеина 1, а также маркеров воспаления — С-реактивного белка и сывороточного ферритина, что приводит к гипервоспалительной реакции [8].

Кроме выработки цитокинов и хемокинов, инфицирование вирусом SARS-CoV-2 инициирует выработку интерферонов (ИФН) I и III типа. А. Park и А. Iwasaki [9] в своем исследовании показали защитную и патогенную роль ИФН I типа при COVID-19. Было продемонстрировано, что исходная низкая вирусная нагрузка определяет индукцию ИФН на ранней стадии, при этом происходит эффективная элиминация инфекции. Высокая вирусная нагрузка может сильно подавлять интерфероновый ответ из-за механизмов уклонения вируса, вызывая его замедленную индукцию. При этом индукция интерферонов чаще нарушена у людей пожилого возраста.

В другом исследовании было установлено, что дефицит ИФН I типа играет ключевую роль в патогенезе COVID-19 [10]. Авторы показали, что отсроченная передача сигналов ИФН I типа связана с устойчивой репликацией вируса, гипервоспалением и «цитокиновым штормом», в частности, за счет накопления моноцитов, приводящего к нарушению оптимального ответа Т-лимфоцитов.

Состояние «цитокинового шторма» клинически проявляется лихорадкой, развитием ОРДС, полиорганной недостаточностью с развитием геморрагического синдрома, спленогепатомегалией, симптомами поражения центральной нервной системы, неспецифической кожной сыпью.

Другим важным звеном патогенеза COVID-19 является вирусное поражение сосудов микроциркуляторного русла. При этом наблюдается полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, ветвей легочных артерий и сладж эритроцитов, а также периваскулярные и интраваскулярные кровоизлияния [11]. Для коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, характерно развитие тромбозов сосудов и тромбоемболии легочной артерии [12].

Так как особенности клиники нового инфекционного заболевания недостаточно ясны, многие аспекты патогенеза COVID-19 нуждаются в дальнейших исследованиях.

Цель исследования: выявление клинико-лабораторных особенностей COVID-19 у госпитализированных больных с заболеванием легкой и средней степени тяжести.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ историй болезней пациентов, находившихся под наблюдением в наблюдательном центре ЦВМиР «Березовая роща» ФКУЗ «МСЧ МВД России по г. Москве» в период с апреля по май 2020 г. В исследование было включено 227 человек с диагнозом «коронавирусная инфекция COVID-19» (код по МКБ U07.1 — U07.2) в возрасте от 18 до 93 лет, средний возраст больных составил $48,0 \pm 2,8$ года, преобладали пациенты в возрасте от 41 до 55 лет. Из них было 158 (69,6%) мужчин и 69 (30,4%) женщин. У 151 (66,5%) пациента был идентифицирован вирус SARS-Cov-2, а у 76 (33,5%) — диагноз был поставлен по клинико-эпидемиологическим параметрам (полимеразная цепная реакция (ПЦР) показала отрицательный результат, вирус не был обнаружен). Обследование пациентов проводилось согласно временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Верификация диагноза осуществлялась методом ПЦР с применением методов амплификации нуклеиновых кислот. В стандартное лабораторное обследование входили общий и биохимический анализ крови, коагулограмма, определение С-реактивного белка, D-димера. Инструментальная диагностика включала пульсоксиметрию с измерением SpO_2 для выявления дыхательной недостаточности (ДН) и оценки выраженности гипоксемии, а также компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки.

Статистический анализ результатов проводился с использованием программ IBM SPSS Statistics 24 (IBM, США) и Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft, США). Сравнение двух групп при анализе показателей, измеряемых по количественной шкале и имеющих нормальное распределение, осуществлялось с применением параметрического t-критерия Стьюдента для независимых групп.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эпидемиологический анамнез показал, что у 42 (18,5%) больных был контакт с больными COVID-19, 175 (77,1%) — отрицали контакт с инфицированными и 10 (4,4%) — сомневались в наличии такого контакта.

Пациенты были госпитализированы на 2–7-й день болезни, более половины из них не получали лечение на амбулаторном этапе, часть больных получали антибактериальную терапию без видимого эффекта.

Менее половины исследуемых пациентов — 110 (48,5%) человек — имели сочетанную сопутствующую патологию. Преобладали сердечно-сосудистые заболевания (28,6%), сахарный диабет (8,8%), ожирение (3,1%), онкологические заболевания в анамнезе (5,3%), заболевания пищеварительной системы (4,4%) и дыхательной системы (3,9%), хронические гепатиты В и С (2,6%), хронические заболевания почек (2,2%), заболевания щитовидной железы (1,3%), системные воспалительные заболевания соединительной ткани (1,3%).

В анализируемой группе были больные с легким и среднетяжелым течением COVID-19. При анализе клинических проявлений в зависимости от гендерных признаков обнаружены некоторые различия. Отмечено, что интоксикация, лихорадка и одышка чаще регистрировались и были более выраженными у мужчин ($p < 0,05$), чем у женщин (табл. 1).

Таблица 1. Основные симптомы в первые 72 ч заболевания

Симптомы	Всего пациентов, n (%)	Мужчины, %	Женщины, %
Слабость, утомляемость	164 (72,2)	50,6	21,6
Головная боль	36 (15,9)	10,1	5,7
Головокружение	8 (3,5)	1,3	2,2
Повышение температуры тела	195 (85,9)	50,6	3,5
Озноб	10 (4,4)	1,8	2,6
Кашель сухой	122 (53,7)	36,6	17,2
Кашель с мокротой	24 (10,6)	8,4	2,2
Боль в грудной клетке	22 (9,7)	4,8	4,8
Одышка	87 (38,3)	28,2	10,1
Боль в мышцах, суставная боль	10 (4,4)	2,2	2,2
Боль в горле, осиплость голоса	16 (7,05)	4,0	3,1
Потеря аппетита	7 (3,1)	1,8	1,3
Аносмия, дисгевзия	17 (7,5)	4,8	2,6
Тошнота	12 (5,3)	2,6	2,6
Рвота	3 (1,3)	1,3	1,4
Боль в животе	8 (3,5)	3,2	4,3
Жидкий стул	8 (3,5)	3,8	2,9
Сыпь	2 (0,9)	0,6	1,4

У пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 при поступлении (в первые сутки госпитализации) и в момент выписки (на 10–14-е сутки госпитализации) наблюдаются достоверные изменения в частоте дыхательных движений (ЧДД) и частоте сердечных сокращений (ЧСС) в сторону стабилизации состояния (табл. 2).

У больных COVID-19 в динамике проанализированы основные лабораторные показатели при поступлении и в последний день пребывания в стационаре (табл. 3). Были выявлены достоверные различия по количеству тромбоцитов с нарастанием их уровня перед выпиской, в острый период заболевания и в момент выписки, выявлено также достоверное повышение С-реактивного белка. Наблюдалось значимое увеличение активности аланинаминотрансферазы ($p < 0,05$) на 7–10-й день госпитализации, что может быть связано с гепатотоксическим влиянием лекарственных препаратов, используемых для лечения COVID-19. Кроме того, зарегистрировано достоверное снижение С-реактивного белка к моменту разрешения инфекционного процесса ($45,6 \pm 1,7$ мг/л против $28,2 \pm 2,0$ мг/л, $p < 0,05$).

У большинства (185 (81,5%)) пациентов клиническая картина характеризовалась наличием двусторонней вирусной пневмонии. У 37 (16,3%) человек заболевание протекало без поражения легких, у 4 (1,8%) — с признаками левосторонней, а у 1 (0,4%) — правосторонней пневмонии. От общего числа больных ($n = 227$) ДН разной степени тя-

Таблица 2. Объективные показатели при поступлении и на момент выписки у больных с подтвержденным методом ПЦР диагнозом COVID-19 ($n = 151$)

Показатель	При поступлении	При выписке
SpO ₂	94,8±0,3	97,9±0,2
ЧДД	20,6±0,8	17,6±0,2*
ЧСС	89,0±1,3	78,0±0,9**

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Таблица 3. Динамика основных лабораторных показателей у больных с подтвержденным методом ПЦР диагнозом COVID-19 ($n = 151$)

Показатель	При поступлении	При выписке
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,7±0,1	4,8±0,2
Лейкоциты, $10^9/л$	6,0±0,5	5,9±0,3
Лимфоциты, %	26,3±2,0	29,8±2,2
Нейтрофилы, %	63,0±2,5	55,4±3,2
Моноциты, %	7,2±0,7	9,9±2,1
Тромбоциты, $10^9/л$	210,4±4,1	262,1±3,9*
Гемоглобин, г/л	140,0±3,1	137,6±3,5
Общий белок, мкмоль/л	71,1±1,3	70,0±1,1
Аланинаминотрансфераза, ед/л	37,7±0,9	52,2±2,7*
Аспартатаминотрансфераза, ед/л	39,8±5,1	38,9±4,7
С-реактивный белок, мг/л	45,6±1,7	28,2±2,2*

* $p < 0,05$.

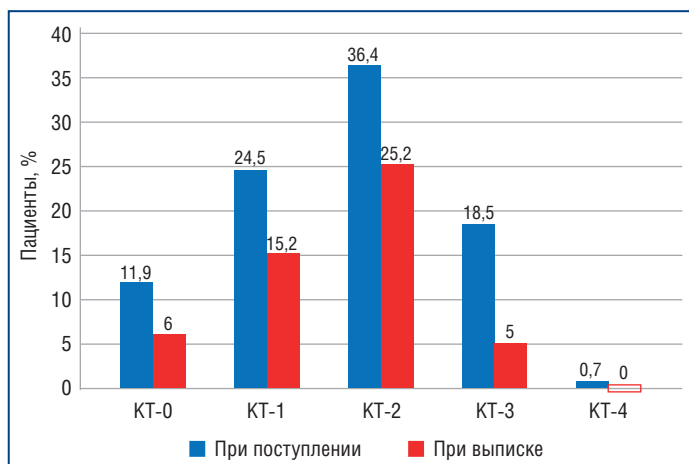


Рис. 1. Состояние легких по данным КТ в динамике

жести регистрировалась у 166 (73,1%) больных: ДН-1 — у 128 (56,4%) человек, ДН-2 — у 36 (15,9%), ДН-3 — у 2 (0,8%). У 61 (26,9%) пациента признаков ДН не было.

Степень тяжести пневманий устанавливалась при проведении КТ в соответствии с принятой градацией по объему поражения легочной ткани и распределялась следующим образом: КТ-0 регистрировалась у 33 (14,5%) больных, КТ-1 — у 56 (24,7%), КТ-2 — у 71 (31,3%), КТ-3 — у 43 (18,9%), КТ-4 — у 1 (0,4%) больного, у 33 (14,5%) пациентов данные КТ отсутствуют. Из общего числа больных (n=151) с подтвержденным методом ПЦР диагнозом COVID-19 КТ-исследование проведено в 73,5% случаев, при этом КТ-0 установлено у 18 (11,9%) пациентов, КТ-1 — у 37 (24,5%), КТ-2 — у 55 (36,4%), КТ-4 — у 1 (0,7%) пациента.

Лечение новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, проводили согласно временным рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версии 5–7) [13]. Динамика состояния легких по данным КТ оценивалась у 60 (52,3%) больных. При поступлении более чем у половины больных наблюдалось поражение легких 2–3-й степени по данным КТ. При выписке удельный вес больных с КТ-3 уменьшился с 18,5% до 6% (рис. 1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обсервационный центр ЦВМиР «Березовая роща» ФКУЗ «МСЧ МВД России по г.Москве» в период с апреля по май 2020 г. были госпитализированы пациенты с COVID-19 среднетяжелого течения. Основным осложнением новой коронавирусной инфекции у пациентов являлась пневмония. По данным КТ в момент госпитали-

зации повреждение легочной ткани различной степени наблюдалось у 88% больных COVID-19, при этом пневмония характеризовалась благоприятным течением. В динамике в большинстве случаев отмечалось снижение степени повреждения легких. Важно отметить, что более чем у 30% больных отсутствовал регресс повреждения легких, что требует дальнейшего диспансерного наблюдения за этими больными для оценки исходов COVID-19.

Очевидно, что новая коронавирусная инфекция, вызываемая SARS-Cov-2, не просто острая респираторная вирусная инфекция и не просто вирусная пневмония, а системное заболевание с полиорганным поражением, которое требует дальнейших исследований. Все пациенты, переболевшие COVID-19, нуждаются в дальнейшем наблюдении для выявления, оценки и лечения отдаленных последствий.

Литература

1. Онлайн-карта распространения коронавируса. (Электронный ресурс.) URL: <https://coronavirus-monitor.ru/> (дата обращения: 16.10.2020). [Online map of the spread of coronavirus. (Electronic resource.) URL: <https://coronavirus-monitor.ru> (access date: 16.10.2020) (in Russ.)].
2. Грипп. Информационный бюллетень Всемирной организации здравоохранения. (Электронный ресурс.) URL: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)) (дата обращения: 16.10.2020). [Flu. Newsletter of the World Health Organization. (Electronic resource.) URL: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)) (access date: 16.10.2020) (in Russ.)].
3. Walls A.C., Park Y.J., Tortorici M.A. et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020;181(2):281–292.e6. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
4. Baig A.M. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *CNS Neurosci Ther*. 2020;26(5):499–501. DOI: 10.1111/cns.13372.
5. Pallanti S. Importance of SARS-CoV-2 anosmia: From phenomenology to neurobiology. *Compr Psychiatry*. 2020;100:152184. DOI: 10.1016/j.comppsych.2020.152184.
6. Soy M., Keser G., Atagündüz P. et al. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol*. 2020;39(7):2085–2094. DOI: 10.1007/s10067-020-05190-5.
7. Hu B., Huang S., Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol*. 2020;10.1002/jmv.26232. DOI: 10.1002/jmv.26232.
8. Ragab D., Salah Eldin H., Taeimah M. et al. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front Immunol*. 2020;11:1446. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01446.
9. Park A., Iwasaki A. Type I and Type III Interferons — Induction, Signaling, Evasion, and Application to Combat COVID-19. *Cell Host Microbe*. 2020;27(6):870–878. DOI: 10.1016/j.chom.2020.05.008.
10. Sa Ribero M., Jouvenet N., Dreux M. et al. Interplay between SARS-CoV-2 and the type I interferon response. *PLoS Pathog*. 2020;16(7):e1008737. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008737.
11. Miesbach W., Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029620938149. DOI: 10.1177/1076029620938149.
12. Ribes A., Vardon-Bouines F., Mémier V. et al. Thromboembolic events and Covid-19. *Adv Biol Regul*. 2020;77:100735. DOI: 10.1016/j.jbior.2020.100735.
13. Временные клинические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». (Электронный ресурс.) URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/MP_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097 (дата обращения: 28.10.2020). [Interim clinical guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection COVID-19». (Electronic resource.) URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/MP_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097 (access date: 28.10.2020) (in Russ.)].

Помогая пациенту, защити себя! Что нужно знать каждому педиатру (пострелиз)

П.Г. Габай¹, профессор Е.Ю. Радциг², профессор А.С. Духанин²

¹ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва

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

РЕЗЮМЕ

С 5 по 7 марта 2021 г. в Москве прошел XXIII конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» совместно с I конференцией по социальной педиатрии. В рамках конгресса проводился симпозиум «Помогая пациенту, защити себя! Что нужно знать каждому педиатру». В докладе П.Г. Габай, адвоката, старшего преподавателя кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, обсуждались правовые аспекты работы врача, в т. ч. проблема назначения лекарственных препаратов off-label и проблема оформления информированного добровольного согласия. Профессором Е.Ю. Радциг были рассмотрены современные доказательные подходы к лечению ЛОР-заболеваний у детей. Профессор А.С. Духанин представил доклад, посвященный сравнению оригинального и воспроизведенного препаратов фрамицетина.

Ключевые слова: off-label, топический антибиотик, фрамицетин, ринофарингит, аденоидит, синусит, оригинальный препарат, дженерик, отит, рифамицин.

Для цитирования: Габай П.Г., Радциг Е.Ю., Духанин А.С. Помогая пациенту, защити себя! Что нужно знать каждому педиатру (пострелиз). РМЖ. 2021;4:26–30.

ABSTRACT

Protect yourself when helping the patient! What every pediatrician needs to know? (post-release)

P.G. Gabai¹, E.Yu. Radtsig², A.S. Dukhanin²

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

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

From March 5 to 7, 2021, Moscow hosted the XXIII Congress of Pediatricians of Russia with international participation "Actual Problems of Pediatrics" with the I Conference on Social Pediatrics. As part of the congress, the symposium "Protect yourself when helping the patient! What every pediatrician needs to know?" was held. P.G. Gabai (lawyer, senior lecturer of the Department of Public Health Organization, Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency) in his report discussed the legal aspects of the doctor's work, including the problem of prescribing off-label medicinal products and the problem of obtaining informed voluntary consent. Professor E. Yu. Radtsig reviewed current evidence-based methods to the treatment of ENT diseases in children. Professor A.S. Dukhanin presented a report on the comparison of the original and reproduced framycetin-based products.

Keywords: off-label, topical antibiotic, framycetin, rhinopharyngitis, adenoiditis, sinusitis, original product, generic, otitis, rifamycin.

For citation: Gabai P.G., Radtsig E.Yu., Dukhanin A.S. Protect yourself when helping the patient! What every pediatrician needs to know? (post-release). RMJ. 2021;4:26–30.

С 5 по 7 марта 2021 г. в Москве прошел XXIII конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» совместно с I конференцией по социальной педиатрии. В рамках конгресса проводился симпозиум «Помогая пациенту, защити себя! Что нужно знать каждому педиатру», на котором были рассмотрены медико-юридические вопросы на примере клинических случаев и лучших практик.



Полина Георгиевна Габай, адвокат, старший преподаватель кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России,

выступила с докладом о правовых аспектах работы врача. Была рассмотрена проблема назначения лекарственных препаратов (ЛП) «вне инструкции» (off-label). Данная проблема особенно актуальна в педиатрии, поскольку не все ЛП прошли регистрацию с учетом показаний для применения у детей. Применение «вне инструкции» (off-label) — это намеренное применение ЛП с медицинской целью не в соответствии с общей характеристикой ЛП или инструкцией по медицинскому применению (ИМП) [1].

Выделяют более 10 видов назначения off-label, в т. ч.: использование ЛП в возрасте, не разрешенном в ИМП; по показаниям, не указанным в ИМП; в дозах, отличных от указанных в ИМП; с применением пути введения, не указанного в ИМП; использование ЛП без учета противопоказаний, перечисленных в ИМП; использование с нарушением кратности и длительности применения, указанных в ИМП, и т. д. Примерами назначения off-label являются назначение ЛП с международным непатенто-

ваным наименованием (МНН) мометазона фуруат при остром риносинусите у детей до 12 лет, применение этих же препаратов при аденоидите и гипертрофии аденоидов, а также при лечении полипоза носа у лиц младше 18 лет. Также off-label является назначение ЛП, глазных капель с МНН сульфацидамид интраназально для лечения ринитов, аденоидитов и синуситов.

Находится ли применение ЛП off-label в пределах правового поля и требует ли оно правового урегулирования? Однозначного мнения, в т. ч. среди юристов, на сегодняшний день нет. Совокупность норм свидетельствует о том, что применение ЛП должно осуществляться в соответствии с ИМП, которая, хотя и не является нормативным правовым актом, но обладает нормативным характером (согласовывается с Минздравом РФ в рамках процедуры государственной регистрации ЛП, входит в состав регистрационного досье на ЛП). Судебная практика также чаще всего свидетельствует в пользу того, что применение ЛП off-label находится за рамками правового поля и квалифицируется как оказание медицинских услуг, не отвечающих требованиям безопасности и качества (по критерию правильности выбора метода лечения или профилактики). Проведенный анализ законодательных основ позволил П.Г. Габай сделать вывод, что применение ЛП off-label находится, скорее, вне правового поля [2–6]. В статье 37 Федерального закона (ФЗ) от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [2] говорится о необходимости организации медицинской помощи с учетом стандартов медицинской помощи и на основе клинических рекомендаций (с 01.01.2022). Стандарты медицинской помощи содержат примечание о том, что ЛП назначаются в соответствии с ИМП [3]. Из статьи 73 ФЗ № 323 следует, что врач должен назначать ЛП в соответствии с утвержденным Порядком назначения ЛП, который на сегодняшний день определен приказом Минздрава России от 14.01.2019 № 4н (Порядок № 4н) [2]. Хотя Порядок № 4н не содержит четкого запрета на назначение ЛП off-label, однако пункт 8 Порядка № 4н запрещает оформлять рецепты, при отсутствии у пациента медицинских показаний, на ЛП, которые в соответствии с ИМП предназначены для применения только в медицинских организациях. Статус ИМП определяется согласно пункту 53 статьи ФЗ от 12.04.2010 № 61-ФЗ [4] приказом Минздрава России от 21.09.2016 № 724н [5].

Назначение ЛП off-label нарушает права пациента на качественную и безопасную медицинскую помощь и может повлечь гражданско-правовую ответственность, в случае причинения тяжкого вреда здоровью пациента или его смерти может последовать уголовная ответственность медицинского работника.

Хотя с 2019 г. стало допустимо включать в клинические рекомендации нового поколения назначение ЛП off-label с пометкой # [6], стандарты медицинской помощи разрабатываются на основе клинических рекомендаций (часть 14 статьи 37 ФЗ № 323 [2], приказ Минздрава России от 08.02.2018 № 53н [7]), при этом данные нормы обязывают включать в стандарты медицинской помощи ЛП толь-

ко в соответствии с ИМП. Это влечет за собой невозможность назначения пациентам лекарственной терапии, не включенной в стандарт медицинской помощи, а также невозможность оплаты подобной медицинской помощи из средств бюджета обязательного медицинского страхования. П.Г. Габай отметила, что требуется правовое урегулирование, притом не только в рамках допущения назначений ЛП off-label в стандартах медицинской помощи. В условиях отсутствия клинических рекомендаций нового поколения, предусматривающих возможность назначения ЛП off-label, такое назначение может создавать риски юридической ответственности как для медицинского работника, так и для медицинской организации. Кроме того, возникают существенные проблемы с оплатой схем применения ЛП off-label, которые делают применение режима дозирования off-label существенно более дефицитным для медицинской организации. Таким образом, все назначения ЛП off-label, включенные в клинические рекомендации, должны быть гармонизированы с перечнем схем лекарственной терапии в группировщике.

Кроме того, в докладе П.Г. Габай были затронуты проблемы оформления информированного добровольного согласия (ИДС), такие как: несоответствие критериям полноты информации (что делает документ несостоятельным с правовой точки зрения); отсутствие в ИДС подписи конкретного медицинского работника, который проинформировал пациента о медицинском вмешательстве; срок действия и форма ИДС, а также определение категорий лиц, имеющих право принимать решение.



Елена Юрьевна Радциг, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, представила доклад под названием «Чем болеет мой ребенок?». Е.Ю. Радциг отметила, что часто родители пациентов самостоятельно ищут ответ на этот вопрос в Интернете, в т. ч. в родительских чатах, и находят недостоверную информацию, однако и при обращении к врачу возможно получение назначений ЛП off-label, например использование ЛП в возрасте, не разрешенном в ИМП, или по показаниям, не указанным в ИМП. Е.Ю. Радциг были рассмотрены доказательные методы лечения ринита/ринофарингита, аденоидита, синусита (симптомами которых являются вызывающие беспокойство родителей «зеленые сопли и красное горло»). Автор доклада отметила, что в большинстве случаев для лечения указанных нозологий применяются топические ЛП. Использование топических антимикробных препаратов является способом борьбы с антибиотикорезистентностью, что особенно актуально в настоящее время.

Инфекционный ринит является одним из частых симптомов респираторной инфекции верхних дыхательных путей (ВДП), но может протекать и изолированно; симптомы неспецифичные и аналогичны таковым при любом из видов ринита (заложенность носа, ринорея различного характера). При инфекционном рините необходимо очищение носовых ходов от патологического отделяемого, особенно у грудных детей и детей раннего возраста, которые не владеют навы-

ком самостоятельного очищения полости носа. Облегчает удаление носового секрета использование изотонических или гипертонических растворов для интраназального применения и/или устройств (Лейка). Очищение носовых ходов особенно важно для того, чтобы топический ЛП при нанесении на слизистую оболочку полости носа оказал свое воздействие, а не был удален со слоем патологического секрета. Одним из таких топических ЛП является Изофра (МНН: фрамицетин, лекарственная форма — спрей назальный). Данный ЛП применяется в составе комбинированной терапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях ВДП, в т. ч. при ринитах, ринофарингитах, синуситах, а также для профилактики и лечения воспалительных процессов после оперативных вмешательств [8]. Важным преимуществом данного ЛП является отсутствие возрастных ограничений для его применения, в отличие, например, от препаратов протеината серебра, которые также используются для лечения ринитов, но противопоказаны к применению у детей до 3 лет или до 18 лет (в зависимости от производителя ЛП).

Е.Ю. Радциг отметила, что недопустимо применение для местного лечения ринитов, ринофарингитов, синуситов ЛП, предназначенных для терапии заболеваний ушей и глаз. Их применение не только не соответствует показаниям, но и может привести к нарушению работы мукоцилиарного транспорта слизистой носа ввиду различий в концентрации действующих веществ и составе вспомогательных компонентов.

Например, ушные/глазные капли с действующими веществами фрамицетин + грамицидин + дексаметазон не только не имеют официальных показаний для назначения при инфекционно-воспалительной патологии носа и носоглотки, но и содержат в 4 раза большую концентрацию фрамицетина в сравнении с концентрацией данного антибиотика в составе указанного выше назального спрея.

Лечение аденоидита также включает туалет полости носа, интраназальное применение изо- или гипертонических растворов морской воды, использование устройства Лейка и использование топического антибактериального ЛП — назального спрея Изофра. Препарат обладает высокой активностью в отношении основных бактерий, играющих роль в этиологии аденоидита (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и др.), и характеризуется благоприятным профилем безопасности, поскольку его системная биодоступность крайне низкая. Были показаны эффективность и безопасность применения данного ЛП у детей грудного возраста. В исследовании участвовали 50 пациентов в возрасте от 1 мес. до 1 года с диагнозом «острый ринит» (катаральный или бактериальный), у 29 детей был также диагностирован острый средний отит (ОСО). В течение 6–7 дней в основной группе дети получали препарат Изофра, спрей назальный, по 1 впрыскиванию в каждую ноздрию 3 р/день, в контрольной группе — оксиметазолин, капли назальные 0,01%, 3 р/день. Применение препарата Изофра обеспечило существенно более быстрое выздо-

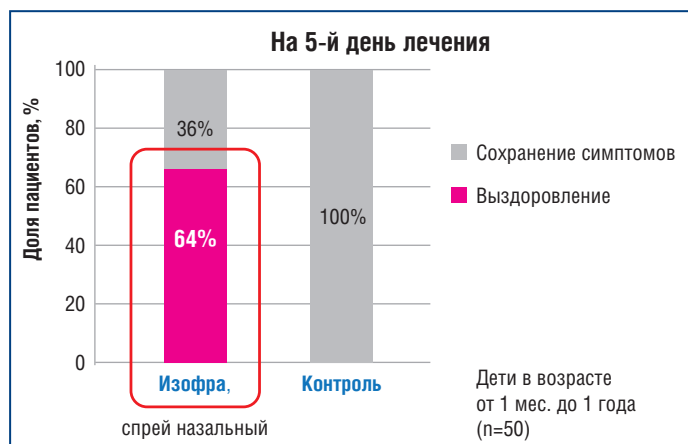


Рис. 1. Эффективность препарата Изофра, спрей назальный, у детей с острым ринитом и острым средним отитом [9]

рование и характеризовалось хорошей переносимостью (рис. 1) [9].

Также в докладе Е.Ю. Радциг были затронуты аспекты ведения пациентов с ОСО. При выборе препарата следует учитывать не только наличие возрастных ограничений, указанных в ИМП, и лекарственную форму (должны применяться именно ушные капли!), но и наличие или отсутствие перфорации. Появление перфорации барабанной перепонки резко ограничивает врача в выборе терапии — должны быть исключены все ушные капли, содержащие аминогликозиды, из-за возможной ототоксичности. В этой стадии рекомендовано применение препарата Отофа (рифамицин, капли ушные 2,6%) [10]. Рифамицин активен в отношении штаммов микроорганизмов, резистентных к фторхинолонам, а также полусинтетическим пенициллинам и цефалоспорином. Г.Л. Балясинская и соавт. [11] установили, что применение данного ЛП уменьшает боль в ухе и заложенность, улучшает слух уже к 3-му дню терапии у детей в возрасте от 0 до 14 лет, страдавших ОСО. Подобные данные отмечены и другими исследователями [12], сравнивавшими эффективность раствора рифамицина 2,6% и раствора ципрофлоксацина 0,3% в лекарственной форме капли ушные, которые применялись на фоне системной антибиотикотерапии у детей в возрасте 4–5 лет с ОСО. По данным импедансометрии, применение рифамицина эффективнее восстанавливало функцию слуховой трубы (рис. 2). При лечении отитов применяются также топические деконгестанты и топические антибактериальные препараты (например, Изофра, спрей назальный) из-за наличия ринотубарного пути проникновения патогенных возбудителей в среднее ухо.



Александр Сергеевич Духанин, д.м.н., профессор по специальности фармакология и клиническая фармакология, профессор кафедры молекулярной фармакологии им. академика П.В. Сергеева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, представил доклад, посвященный сравнению оригинального и воспроизведенного (дженерического) препаратов фрамицетина (спрей

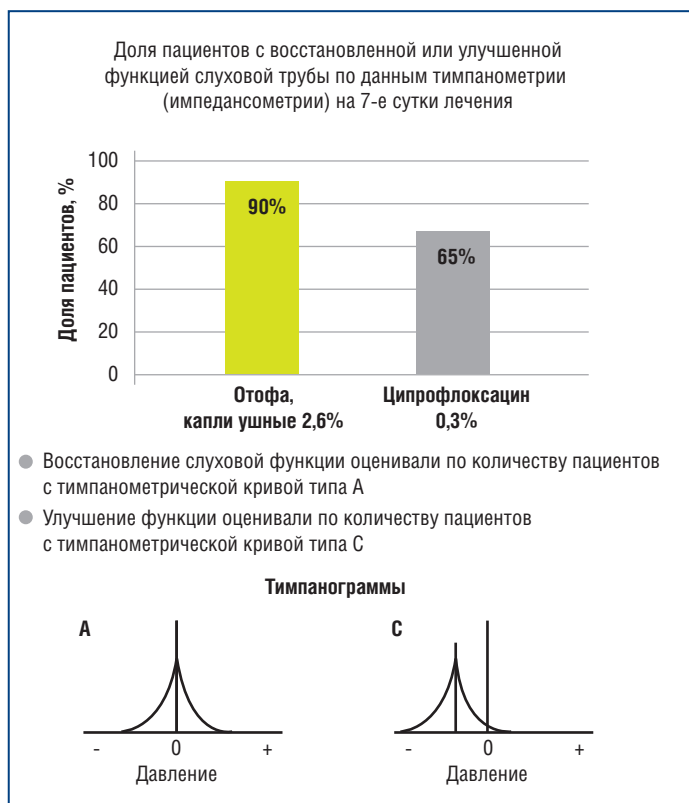


Рис. 2. Эффективность препарата Отофа, капли ушные 2,6%, у детей с острым средним отитом [12]

назальный). Данный антибиотик относится к антибиотикам широкого спектра действия из группы аминогликозидов и оказывает антибактериальное действие в отношении грамположительных бактерий (*Streptococcus spp.*, в т. ч. β - и α -гемолитический стрептококк группы А, *Staphylococcus aureus*) и грамотрицательных бактерий (*Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Proteus spp.*). Фрамицетин характеризуется высоким отрицательным значением LogP (количественный показатель проницаемости тканевых барьеров для лекарственных веществ), равным -7,8, что указывает на отсутствие у него способности к системной абсорбции.

Фрамицетин — бактерицидный антибиотик с двойным механизмом действия. Препарат достигает высоких местных концентраций, что позволяет преодолевать механизмы резистентности бактерий, и не подвергается системной абсорбции, благодаря чему не проникает в системный кровоток и не вызывает побочных эффектов, присущих системным антибиотикам. А.С. Духанин представил результаты сравнения оригинального и дженерического препаратов фрамицетина (табл. 1).

Оригинальный препарат Изофра имеет высокие стандарты производства, в т. ч. его субстанции, и соответствует европейским сертификатам Надлежащей производственной практики (Good manufacturing practice, GMP), чего нельзя сказать о дженерическом препарате: европейский сертификат GMP производителя субстанции воспроизведенного препарата был выдан более 10 лет назад, в 2010 г., и более не обновлялся (срок действия сертификата не превышает 3 года).

ИЗОФРА – ОРИГИНАЛЬНЫЙ антибактериальный назальный спрей для лечения ринита, синусита и ринофарингита^{1,2}

0+

Рег. уд. П N015454/01 от 15.12.2008



✔ Предотвращает развитие осложнений у 99% пациентов³

✔ Более 55 млн пациентов в течение 20 лет наблюдения⁴

Узнать больше:

www.изофра.рф



РЕКЛАМА

Таблица 1. Фрамицетин (спрей назальный): оригинальный и воспроизведенный препараты

Показатель	Изофра	Воспроизведенный препарат
Оригинальный	Да	Нет
Взаимозаменяемость	Референтный лекарственный препарат [13]	Нет данных о взаимозаменяемости в отношении препарата Изофра [13]
Срок введения в гражданский оборот	Бессрочный [13]	Требуется перерегистрация через 5 лет после регистрации [13]
Доказанная эффективность	Полный цикл доклинических, клинических и пострегистрационных исследований [13-15]	Единичные пострегистрационные исследования (данные по анализу публикаций на электронном научном ресурсе www.elibrary.ru от 12.02.2021)
Проверенная безопасность	Более 20 лет применения, более 55 млн пациентов (на основании данных о количестве проданных упаковок препарата за период с 1 февраля 1998 г. по 31 января 2017 г.)	Короткий период наблюдения [13]
Международный опыт применения	Да	Нет
Страна-производитель	Франция [8]	Россия [13]

А.С. Духанин отметил, что согласно постановлению Правительства РФ от 04.09.2020 № 1357 «Об утверждении Правил использования информации о взаимозаменяемых лекарственных препаратах для медицинского применения и дачи разъяснений по вопросам взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения, а также о внесении изменения в особенности описания лекарственных препаратов для медицинского применения, являющихся объектом закупки для обеспечения государственных и муниципальных нужд» [16] информация о взаимозаменяемости ЛП предназначена для использования медицинскими работниками при назначении лекарств. Информацией должны (!) пользоваться фармацевтические работники при консультации покупателя относительно аналогов ЛП с одинаковыми МНН. Информация о взаимозаменяемости воспроизведенного и оригинального препаратов фрамицетина (спрей назальный) в Государственном реестре лекарственных средств отсутствует.

Таким образом, на сегодняшний день практика назначения воспроизведенного препарата, содержащего фрамицетин (спрей назальный), не имеет подтвержденного статуса взаимозаменяемой терапии.

Поэтому каждому практикующему специалисту необходимо внимательно читать инструкции и информацию, представленную в Государственном реестре лекарственных средств, чтобы назначать только высококачественные препараты.

Симпозиум проводился при поддержке ООО «Русфик».

Литература

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2015 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза». [Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated 03.11.2015 No. 87 "On approval of the Rules of Good Pharmacovigilance Practice of the Eurasian Economic Union" (in Russ.).]

2. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». [Federal Law "On the Fundamentals of Health Protection of Citizens in the Russian Federation" dated November 21, 2011 No. 323-FZ (in Russ.).]

3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 8 февраля 2018 г. № 53н «Об утверждении порядка разработки стандартов медицинской помощи». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of February 8, 2018 No. 53n "On approval of the procedure for developing standards of medical care" (in Russ.).]

4. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ. [Federal Law "On the Circulation of Medicines" dated 12.04.2010 No. 61-FZ (in Russ.).]

5. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21.09.2016 № 724н «Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of September 21, 2016 No. 724n "On approval of the requirements for instructions for the medical use of drugs" (in Russ.).]

6. Приказ Министерства здравоохранения от 28.02.2019 № 103 «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности, включаемой в клинические рекомендации». [Order of the Ministry of Health dated February 28, 2019 No. 103 "On the approval of the procedure and terms for the development of clinical guidelines, their revision, the standard form of clinical guidelines and requirements for their structure, composition and scientific validity included in the clinical guidelines" (in Russ.).]

7. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 08.02.2018 № 53н «Об утверждении порядка разработки стандартов медицинской помощи». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 08.02.2018 No. 53n "On approval of the procedure for developing standards of medical care" (in Russ.).]

8. Регистрационное удостоверение препарата Изофра (фрамицетин, спрей назальный) П N015454/01, Лаборатории Бушара-Рекордати, от 15.12.2008 (дата переоформления: 27.07.2020). [Registration certificate of the drug Isofra (framycetin, nasal spray) P N015454/01, Bouchard-Recordati Laboratories, dated 15.12.2008 (date of renewal: 27.07.2020) (in Russ.).]

9. Минасян В.С., Баясинская Г.Л., Бондаренко М.Г. и др. Применение фрамицетина (изофра) у детей грудного возраста при остром рините и остром среднем отите (ОСО). (Электронный ресурс.) URL: <https://medi.ru/info/5133/> (дата обращения: 10.03.2021). [Minasyan V.S., Balyasinskaya G.L., Bondarenko M.G. et al. The use of framycetin (isofra) in infants with acute rhinitis and acute otitis media (AOM). (Electronic resource.) URL: <https://medi.ru/info/5133/> (access date: 10.02. 2021) (in Russ.).]

10. Клинические рекомендации. Острый средний отит. МКБ 10: H65.0/H65.1/H66.0. Год утверждения (частота пересмотра): 2016 (пересмотр каждые 3 года). (Электронный ресурс.) URL: <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recomendations/2019/%D0%9A%D0%A0314%20%D0%9E%D1%82%D0%B8%D1%82%20%D1%81%D1%80%D0%B5%D0%B4%D0%BD%D0%B8%D0%B9%20%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%80%D1%8B%D0%B9.pdf> (дата обращения: 10.03.2021) [Clinical guidelines. Acute otitis media. ICD 10: H65.0 / H65.1 / H66.0. [Year of approval (frequency of revision): 2016 (revision every 3 years). (Electronic resource.) URL: <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recomendations/2019/%D0%9A%D0%A0314%20%D0%9E%D1%82%D0%B8%D1%82%20%D1%81%D1%80%D0%B5%D0%B4%D0%BD%D0%B8%D0%B9%20%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%80%D1%8B%D0%B9.pdf> (access date: 10.02.2021) (in Russ.).]

11. Баясинская Г.Л. Ушные капли Отофа и Полидекса при лечении детей с острым средним и наружным отитами. Вестник оториноларингологии. 2003;3:53–54. [Balyasinskaya G.L. Otopa and Polydexa ear drops in the treatment of children with acute otitis media and external otitis media. Bulletin of otorhinolaryngology. 2003;3:53–54 (in Russ.).]

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

Дефицит лизосомной кислой липазы — орфанное заболевание в практике педиатра

Д.м.н. Т.А. Бокова^{1,2}, к.м.н. Е.В. Чибрина³

¹ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

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

³ГБУЗ МО ДКМЦМО, Мытищи

РЕЗЮМЕ

В статье представлено клиническое наблюдение семейного случая редкой аутосомно-рецессивной лизосомной болезни накопления — дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ). Причиной ДЛКЛ являются мутации в гене лизосомной кислой липазы А (LIPA), кодирующей лизосомную кислотную липазу (ЛКЛ) — фермент, ответственный за гидролиз эфиров холестерина и триглицеридов, которые доставляются в лизосомы. В результате снижения или полного отсутствия активности ЛКЛ эфиры холестерина и триглицериды не подвергаются гидролизу и накапливаются в лизосомах клеток организма, включая макрофаги, эндотелиальные клетки, гепатоциты. Этот процесс может привести к ускоренному развитию атеросклероза, печеночной недостаточности и преждевременной смерти. ДЛКЛ имеет крайне вариабельную клиническую картину и может протекать без явных клинических симптомов до момента обращения пациента к врачу с другой патологией или в рамках плановой диспансеризации. Например, у наших пациентов заболевание было заподозрено при обращении в стационар с диагнозом «острый обструктивный бронхит», когда были выявлены повышенные ферменты печени, дислипидемия и гепатомегалия в обоих случаях. Поскольку ДЛКЛ может привести к летальному исходу даже при длительно стабильном состоянии, важно идентифицировать пораженных пациентов на ранней стадии и лечить их соответствующим образом с помощью заместительной ферментной терапии. ДЛКЛ следует подозревать у пациентов с дислипидемией (низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности и высоким уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности) в сочетании с повышенным уровнем ферментов печени или гепатомегалией.

Ключевые слова: дефицит лизосомной кислой липазы, лизосомная кислая липаза, орфанное заболевание, болезнь накопления, болезнь Вольмана, болезнь накопления эфиров холестерина.

Для цитирования: Бокова Т.А., Чибрина Е.В. Дефицит лизосомной кислой липазы — орфанное заболевание в практике педиатра. РМЖ. 2021;4:31–34.

ABSTRACT

Lysosomal acid lipase deficiency — orphan disease in the practice of pediatricians

T.A. Bokova^{1,2}, E.V. Chibrina³

¹M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

³Children's Clinical Multidisciplinary Center of the Moscow Region, Mytishchi

This article presents a family clinical case of a rare lysosomal storage disease in autosomal recessive manner — lysosomal acid lipase deficiency (LALD). LALD is caused by mutations in the lysosomal acid lipase A (LIPA) gene encoding lysosomal acid lipase (LCL), an enzyme responsible for the hydrolysis of cholesterol esters and triglycerides that are delivered to lysosomes. As a result of a decrease or complete absence of LCL activity, cholesterol esters and triglycerides are not hydrolyzed and accumulate in the lysosomes of the body's cells, including macrophages, endothelial cells, and hepatocytes. This can lead to accelerated development of atherosclerosis, liver failure, and untimely death. LALD has an extremely variable clinical picture and can occur without the presence of obvious clinical signs until the patient goes to the doctor with another pathology or as part of a routine medical examination. For instance, in our patients, the disease was suspected upon admitting to the hospital with a diagnosis of acute obstructive bronchitis, when elevated liver enzymes, dyslipidemia and hepatomegaly were detected in both cases. Since LALD can be fatal even in patients with a long-term stable condition, it is important to identify patients with disease at an early stage and treat them appropriately with enzyme replacement therapy. LALD should be suspected in patients with dyslipidemia (low level of high-density lipoprotein cholesterol and high level of low-density lipoprotein cholesterol) in combination with elevated liver enzymes or hepatomegaly.

Keywords: lysosomal acid lipase deficiency, lysosomal acid lipase, orphan disease, storage disease, Wolman disease, cholesterol ester storage disease.

For citation: Bokova T.A., Chibrina E.V. Lysosomal acid lipase deficiency — orphan disease in the practice of pediatricians. RMJ. 2021;4:31–34.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема ранней диагностики и возможности патогенетического лечения редких (орфанных) заболеваний во всем мире, включая нашу страну, является чрезвычайно актуальной. На сегодняшний день открыто около 6–7 тысяч

редких заболеваний, и в медицинской литературе регулярно описываются новые [1]. Большинство из них наследуются и вызваны изменениями или дефектами генов (мутациями), другие могут быть приобретены в результате неблагоприятных воздействий окружающей среды

и токсичных условий. Несмотря на различную клиническую картину орфанных заболеваний, пациентов объединяет общая проблема: в силу целого ряда препятствий диагностика заболевания, а значит, и возможность начала патогенетического лечения, крайне затруднены. Например, для одной трети людей с редкими заболеваниями постановка точного диагноза может длиться от 1 года до 14 лет [2]. Пациентам часто приходится преодолевать длинный путь, чтобы наконец найти врача, который знает об их заболевании и может оказать квалифицированную помощь, а затраты, связанные с этим поиском, могут быть колоссальными.

Задача своевременной диагностики и лечения редких болезней особенно актуальна для педиатрии, в частности для врачей-специалистов, оказывающих медицинскую помощь детскому населению, в связи с тем что более 50% орфанных заболеваний манифестируют уже в детстве [1]. Однако нередки случаи, когда болезнь практически бессимптомно прогрессирует до взрослого возраста и проявляется уже необратимыми поражениями органов и систем.

Доступность современных и высокочувствительных способов диагностики многих редких наследственных болезней (молекулярно-генетические исследования, энзимодиагностика и др.) позволяет практикующим врачам сократить диагностический путь «редкого» пациента и быстрее поставить диагноз, что, безусловно, сказывается на эффективности лечения, так как заболевание не успевает прогрессировать до необратимых состояний.

В Российской Федерации редкими (орфанными) принято считать заболевания, которые имеют распространенность не более 10 случаев на 100 000 населения. Впервые на государственном уровне понятие редких (орфанных) заболеваний введено Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ)

Код этого заболевания в МКБ-10: *E75.5 Другие нарушения накопления липидов*. ДЛКЛ — редкая наследственная лизосомная болезнь накопления, которая может поражать людей всех возрастов (первые клинические проявления зарегистрированы от рождения до 68 лет) и имеет крайне вариабельную клиническую картину. Наследуется заболевание по аутосомно-рецессивному типу наследования, его распространенность составляет 1:40 000–1:300 000, по мировым данным [3], при этом ожидаемая частота встречаемости в Российской Федерации — 1:100 000 [4].

В основе заболевания лежит нарушение активности лизосомной кислой липазы (ЛКЛ), обусловленное мутациями в гене липазы А (*LIPA*). ЛКЛ является единственным известным ферментом, активным при кислом pH в лизосоме, под действием которого сложные эфиры холестерина (ХС) и триглицериды подвергаются гидролизу с образованием свободных жирных кислот и свободного ХС в клетке. Существенная роль ЛКЛ в метаболизме липидов была подтверждена на мышцах и людях с ДЛКЛ. Недавние исследования выявили регулируемую роль липолитических продуктов лизосомного гидролиза липидов в катаболических, анаболических и сигнальных путях [5].

ДЛКЛ характеризуется минимальной остаточной активностью ЛКЛ у детей и взрослых, приводящей к серьезному нарушению способности гидролизовать сложные эфиры ХС и триглицериды, а также полным отсутствием активности ЛКЛ у младенцев, что вызывает более быстро прогрессирующее и смертельное течение болезни в очень раннем возрасте. Внутриклеточное накопление липидов по всему организму вызывает многочисленные и крайне разнообразные клинические проявления [6], которые зависят от формы ДЛКЛ и имеют сходство с клинической картиной многих других заболеваний, как редких, так и часто встречающихся в клинической практике.

Форма ДЛКЛ

Инфантильная форма ДЛКЛ (в литературе описанная как болезнь Вольмана) — ультраредкая, стремительно прогрессирующая форма заболевания, приводящая к преждевременной смерти обычно в течение первых 6 мес. жизни. Преобладающими клиническими признаками инфантильной формы ДЛКЛ являются ранняя задержка роста и тяжелое поражение печени, о чем свидетельствует увеличение печени, повышение уровня трансаминаз, гипербилирубинемия, коагулопатия и гипоальбуминемия, а также синдром активации макрофагов, которые вносят основной вклад в раннюю смертность. Синдром мальабсорбции также часто встречается у младенцев с ДЛКЛ. Обычно причиной госпитализации таких детей в первые месяцы жизни являются такие симптомы, как персистирующая рвота, диарея, проблемы со вскармливанием, задержка физического развития вследствие гипотрофии [7]. Для этой формы болезни характерны кальцификация и увеличение надпочечников [8].

Наиболее часто встречающаяся **форма ДЛКЛ у детей и взрослых** (в литературе описана как болезнь накопления эфиров холестерина), напротив, не обладает яркой манифестацией. Диагноз может быть заподозрен при посещении врача с жалобами на расстройства ЖКТ (абдоминальные боли, диарея), при плановой диспансеризации (выявление в биохимическом анализе крови синдрома цитолиза), а также при проведении УЗИ брюшной полости, когда может быть зафиксировано увеличение печени. Маркерами заболевания являются гепатомегалия, признаки стеатоза, а также изменения в биохимическом анализе крови, такие как повышение уровней трансаминаз (аланинаминотрансферазы, АЛТ, и аспартатаминотрансферазы, АСТ) и нарушения липидного спектра — повышение общего ХС, липопротеинов низкой плотности (ЛНП), триглицеридов и снижение липопротеинов высокой плотности (ЛВП) в сыворотке крови. Помимо вышеперечисленного у пациентов часто наблюдается спленомегалия и симптомы гиперспленизма (анемия, тромбоцитопения и пр.), возможно раннее развитие атеросклероза сосудов. Несмотря на то, что в первые годы жизни болезнь зачастую протекает бессимптомно, в дальнейшем почти у всех больных уже в молодом возрасте ДЛКЛ приводит к фиброзу, а затем и к циррозу печени, что может потребовать трансплантации печени. По данным ряда авторов, в среднем время от появления первых признаков заболевания до документального подтверждения фиброза, цирроза и дальнейшей необходимости трансплантации печени занимает 3,1 года [9–11].

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Без настороженности и информированности врача о заболевании заподозрить ДЛКЛ может быть затруднительно в связи со схожестью клинической картины с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и многими другими заболеваниями печени и сердечно-сосудистой системы. Основным диагностическим методом является энзимодиагностика — определение активности фермента ЛКЛ в сухих пятнах крови. Сочетание клинической картины и резко сниженной активности фермента кислой липазы позволяет установить диагноз ДЛКЛ. При этом возможно проведение дополнительного, молекулярно-генетического исследования и поиск мутаций в гене *LIPA* путем секвенирования [4].

Модификации диеты, гиполипидемические препараты, а также трансплантация печени не доказали своей эффективности при лечении и предотвращении прогрессирования ДЛКЛ, так как ничто из вышеперечисленного не влияет на основополагающую причину заболевания. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с ДЛКЛ изучена недостаточно и, как известно, связана с многочисленными осложнениями [6, 8, 9]. В настоящее время разработано патогенетическое лечение — постоянная ферментная заместительная терапия препаратом себелипаза альфа — рекомбинантной человеческой ЛКЛ, улучшающей метаболизм липидов у пациентов всех возрастов [11–13].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Для наглядности приводим пример из клинической практики — семейный случай. Всего в семье четыре ребенка, все женского пола. ДЛКЛ диагностирован у двух сестер, третья девочка является носителем, четвертая здорова.

Девочка А., 2016 г. р. (4 года 7 мес.) в январе 2020 г. была госпитализирована в стационар по месту жительства с диагнозом «острый обструктивный бронхит». При обследовании в биохимическом анализе крови выявлено повышение АЛТ до 263,4 Ед/л и АСТ до 233,2 Ед/л (при норме <40 Ед/л). Ребенку назначен препарат урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) на один месяц с последующим контролем биохимических показателей в динамике. После курса терапии уровень АЛТ составил 171,8 Ед/л, АСТ — 223,4 Ед/л.

Данные анамнеза: девочка из многодетной семьи, родилась от второй нормально протекавшей беременности, вторых срочных родов, с массой тела 3780 г, длиной 54 см. Период раннего развития не отмечен какими-либо особенностями. Перенесенные заболевания: частые ОРВИ, острый бронхит, ларинготрахеит. Травм и операций не было. Консультирована инфекционистом, проведено исследование на маркеры вирусных гепатитов А, В и С, антитела не обнаружены, выявлены положительные антитела класса IgG к цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна — Барр высокой avidности (76%), антитела класса IgG к *Toxoplasma gondii* (avidность 72%). ПЦР-диагностика: ДНК цитомегаловируса, вируса Эпштейна — Барр не выявлено.

Одновременно со старшей сестрой в январе 2020 г. с диагнозом «острый бронхит» в стационар по месту жительства была госпитализирована и младшая сестра А., 2019 г. р. (1 год 5 мес.), у которой при обследовании также были выявлены гепатоспленомегалия и синдром цитолиза — повышение уровня АЛТ до 119,4 Ед/л и АСТ до 80,1 Ед/л. На фоне месячного приема УДХК сохранялась

гиперферментемия (в динамике уровень АЛТ 99,3 Ед/л, АСТ 97,2 Ед/л). Анамнез жизни: девочка от третьей беременности, третьих срочных родов, вес при рождении 3550 г, длина 52 см. В течение периода раннего развития, как и у старшей сестры, особенностей не отмечено. Перенесенные заболевания: ОРВИ, острый бронхит. Операций, травм не было.

Установлено, что у двоюродного брата девочек по материнской линии выявлена гепатомегалия, он не обследован, периодически принимает препараты УДХК.

Сестры консультированы гастроэнтерологом и направлены на стационарное обследование с диагнозом «гепатит неуточненный» для дообследования и уточнения диагноза.

Старшая сестра А., 2016 г. р., девочка пониженного питания (вес 19,0 кг, рост 111 см, индекс массы тела 15,4 кг/м²). При физикальном обследовании выявлено увеличение печени (+4 см). В биохимическом анализе крови обнаружено повышение маркеров цитолиза, внутри- и внепеченочного холестаза: АЛТ 363,4 Ед/л при норме <40 Ед/л, АСТ 294,5 Ед/л при норме <40 Ед/л, щелочная фосфатаза 395,6 Ед/л при норме 156–369 Ед/л, гамма-глутамилтранспептидаза 66,2 Ед/л при норме <18 Ед/л. Общий билирубин в пределах нормы, креатинин 35 мкмоль/л (норма 9–32 мкмоль/л), общий белок 84,2 г/л (норма 56–75 г/л). Белковые фракции (электрофорез): альбумин 50 г/л (норма 30,5–48,9 г/л), альфа-1-глобулины, альфа-2-глобулины в пределах референсных значений, бета-глобулины 8,3 г/л (норма 5,3–7,9 г/л), гамма-глобулины 12 г/л (норма 4,2–8,8 г/л). С-реактивный белок не повышен (0,4 мг/л). В липидограмме крови отмечается гиперхолестеринемия: общий ХС 5,81 ммоль/л (норма 2,9–5,18 ммоль/л), триглицериды 1,93 ммоль/л (норма 0,4–1,24 ммоль/л), ХС-ЛНП по Фривальду 4,23 ммоль/л (норма <4 ммоль/л), ХС-ЛВП 0,71 ммоль/л (норма >1,1 ммоль/л). Маркеры аутоиммунного воспаления печени, церулоплазмин, показатели обмена железа, альфа-фетопротеин, альфа-1-антитрипсин — без отклонений от нормы. При проведении УЗИ брюшной полости отмечено увеличение правой доли печени (113 мм при норме до 80 мм) и селезенки (100 мм при норме до 83 мм), а также увеличение мезентериальных лимфатических узлов до 12×6 мм. По заключению УЗИ у ребенка выявлены: гепатоспленомегалия, диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы.

Младшая сестра А., 2019 г. р., правильного телосложения, пониженного питания (вес 10,0 кг при росте 77 см, индекс массы тела 16,9 кг/м²). Пальпируется край печени. В биохимическом анализе крови: АЛТ 94,2 Ед/л, АСТ 126,1 Ед/л, гамма-глутамилтранспептидаза 20,4 Ед/л, щелочная фосфатаза 428 Ед/л. При исследовании липидного профиля: общий ХС 4,54 ммоль/л, триглицериды 1,86 ммоль/л, ХС-ЛВП 0,57 ммоль/л, ХС-ЛНП 3,12 ммоль/л. Маркеры аутоиммунного воспаления печени, церулоплазмин, показатели обмена железа, альфа-фетопротеин, альфа-1-антитрипсин — без отклонений от нормы. При проведении УЗИ брюшной полости отмечено увеличение левой и правой долей печени: размер левой доли 60 мм (норма до 41 мм), правой — 95 мм (норма до 65 мм), увеличение головки поджелудочной железы (15 мм), а также увеличение селезенки (размер 70×32 мм). Заключение: гепатоспленомегалия, диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы, перегиб желчного пузыря в шейке.

Учитывая наличие гепатоспленомегалии, синдрома цитолита, дислипидемии IIb типа, семейный характер изменений, было принято решение об отправке сухих пятен крови в лабораторию молекулярной генетики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России для определения активности ЛКЛ. В результате энзимодиагностики было выявлено резкое снижение активности фермента у старшей и младшей сестер: 0,005 и 0,021 соответственно при норме >0,07 нмоль 4 МУ/диск/1ч.

В ходе дальнейшего молекулярно-генетического исследования у обеих сестер была обнаружена мутация с.894G>A (патогенный нуклеотидный вариант chr10:90982268C>T) в гомозиготном состоянии в экзоне 08 гена *LIPA*, приводящая к синонимичному варианту р.Q298Q, нарушающему канонический сайт сплайсинга. Также установлено, что оба родителя имеют данный тип мутации в гетерозиготном состоянии, старшая сестра девочек фенотипически здорова и является гетерозиготным носителем, у младшей сестры мутаций не обнаружено.

Таким образом, принимая во внимание данные клинической симптоматики, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования, результаты проведенной энзимодиагностики и молекулярно-генетического анализа, у двух из четырех сестер в семье подтвержден диагноз «Дефицит лизосомной кислой липазы. Болезнь накопления эфиров холестерина».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дефицит лизосомной кислой липазы — хроническое прогрессирующее, жизнеугрожающее наследственное заболевание, в 100% случаев приводящее к летальному исходу у младенцев [14], а у детей и взрослых ассоциированное с риском развития необратимых поражений печени (цирроз печени, печеночная недостаточность) и органов сердечно-сосудистой системы (инсульт, инфаркт миокарда) [3] по причине постоянного внутриклеточного накопления сложных эфиров ХС и триглицеридов во всех тканях организма. Непрерывное прогрессирование заболевания приводит к стойким полиорганным нарушениям, осложнениям и повышению риска преждевременной смерти [15]. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует скрытый, практически бессимптомный характер течения заболевания у пациентов с формой ДЛКЛ у детей и взрослых (болезнь накопления эфиров холестерина) до момента их госпитализации с интеркуррентным заболеванием. В данном случае диагностический поиск длился меньше года, что для пациента с орфанным заболеванием считается скорее исключением, чем правилом, так как общеизвестно, что в основном путь «редкого» пациента к своему диагнозу занимает много лет [2].

Таким образом, отсутствие специфических симптомов, латентное течение заболевания, его жизнеугрожающий характер и наличие доступной в Российской Федерации патогенетической терапии являются факторами, требующими высокого уровня информированности, осведомленности врачебного сообщества о клинических признаках и симптомах ДЛКЛ, а также повышенной настороженности к заболеванию. Необходимо включать ДЛКЛ в дифференциальную диагностику схожих по клинической картине заболеваний (гепатиты неясной (неуточненной) этиологии, криптогенный цирроз, НАЖБП, гетерозиготная форма семейной гиперхолестеринемии, метаболический синдром, болезнь Вильсона и др.), тем более что существует простой и точный тест, который позволяет подтвердить либо исключить заболевание [16].

Литература

1. Orphanet. About rare disease. (Electronic resource.) URL: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=EN (access date: 21.01.2021).
2. Földvári A., Szy I., Sándor J. et al. Diagnostic delay of rare diseases in Europe and in Hungary. *Orv. Hetil.* 2012;153(30):1185–1190.
3. Bernstein D.L., Hulkova H., Bialer M.G. et al. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol.* 2013;58:1230–1243.
4. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Гундобина О.С. и др. Дефицит лизосомной кислой липазы: клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям. *Педиатрическая фармакология.* 2016;13(3):240–243. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Gundobina O.S. et al. Lysosomal acid lipase deficiency: clinical guidelines for the provision of medical care to children. *Pediatric Pharmacology.* 2016;13(3):240–243 (in Russ.).]
5. Li F., Zhang H. Lysosomal acid lipase in lipid metabolism and beyond. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 2019;39(5):850–856.
6. Malinová V., Balwani M., Sharmaet R. et al. Sebelipase alfa for lysosomal acid lipase deficiency: 5-year treatment experience from a phase 2 open-label extension study. *Liver Int.* 2020;40(9):2203–2214.
7. Vijay S., Brassier A., Ghosh A. et al. Long-term survival with sebelipase alfa enzyme replacement therapy in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency: final results from 2 open-label studies. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):13.
8. Jones S.A., Valayannopoulos V., Schneider E. et al. Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants. *Genet Med.* 2016;18(5):452–458.
9. Burton B.K., Silliman N., Marulkar S. Progression of liver disease in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(7):1211–1214.
10. Reiner Z., Guardamagna O., Nair D. et al. Lysosomal acid lipase deficiency — an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis.* 2014;235(1):21–30.
11. Rader D.J. Lysosomal acid lipase deficiency — a new therapy for a genetic lipid disease. *N Engl J Med.* 2015;373(11):1071–1073.
12. Quinn A.G., Burton B., Deegan P. et al. Sustained elevations in LDL cholesterol and serum transaminases from early childhood are common in lysosomal acid lipase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2014;111:89.
13. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Канума. Рег. номер ЛП-004513 от 31.10.2017. (Электронный ресурс.) URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f2ab2b81-a14a-463b-9979-f7fbb0aae190&t= (дата обращения: 21.01.2021). [Instructions for the medical use of the drug Kanum. Reg. LP-004513 from 31.10.2017. (Electronic resource.) URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f2ab2b81-a14a-463b-9979-f7fbb0aae190&t= (access date: 21.01.2021) (in Russ.).]
14. Jones S.A., Rojas-Caro S., Quinn A.G. et al. Survival in infants treated with sebelipase Alfa for lysosomal acid lipase deficiency: an open-label, multicenter, dose-escalation study. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):25.
15. Cagle P.T., Ferry G.D., Beaudet A.L., Hawkins E.P. Pulmonary hypertension in an 18-year-old girl with cholesteryl ester storage disease (CESD). *Am J Med Genet.* 1986;24(4):711–722.
16. Hamilton J., Jones I., Srivastava R., Galloway P. A new method for the measurement of lysosomal acid lipase in dried blood spots using the inhibitor Lalistat 2. *Clin Chim Acta.* 2012;413(15–16):1207–1210.

Проблемы диагностики и лечения ботулизма у детей: клиническое наблюдение

Т.С. Сабина¹, Д.В. Новиков¹, П.В. Федоров¹, профессор В.Г. Багаев², д.м.н. Е.В. Мелехина³

¹ГАУЗ МО «Химкинская ОБ», Химки

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

³ФБУН Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

РЕЗЮМЕ

Ботулизм остается актуальной проблемой в XXI в. Несмотря на то, что количество регистрируемых в Российской Федерации случаев заболевания в последние годы сократилось, практикующие врачи различных специальностей продолжают встречаться с данной проблемой. Известно, что от ранней диагностики ботулизма и немедленного введения сыворотки зависит исход заболевания. Однако количество ботулинического токсина, попавшего в организм пациента, является фактором, определяющим тяжесть течения заболевания. В статье представлена тактика ведения пациента 9 лет с тяжелым течением ботулизма в условиях отделения реанимации, с благоприятным исходом. Описаны динамика клинической картины, особенности фармакологической терапии, тактика принятия решения о необходимости ИВЛ. Отмечены трудности постановки диагноза на начальном этапе заболевания и важность тщательного анализа данных анамнеза. Особое внимание обращено на важность проведения физической и психологической реабилитации. Сделан вывод о том, что интенсивная терапия ботулизма должна быть комплексной и проводиться в стационарах, имеющих опыт проведения длительной ИВЛ у детей.

Ключевые слова: ботулизм, дети, лечение, интенсивная терапия, искусственная вентиляция легких.

Для цитирования: Сабина Т.С., Новиков Д.В., Федоров П.В. и др. Проблемы диагностики и лечения ботулизма у детей: клиническое наблюдение. РМЖ. 2021;4:35–39.

ABSTRACT

Problems of diagnosis and treatment of botulism in children: clinical case

T.S. Sabinina¹, D.V. Novikov¹, P.V. Fedorov¹, V.G. Bagaev², E.V. Melekhina³

¹Khimki Regional Hospital, Khimki

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

³Central Research Institute of Epidemiology of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow

Botulism remains an urgent problem in the XXI century. Although the number of cases registered in the Russian Federation has decreased in recent years, practising physicians of various specialities continue to face this problem. It is known that the botulism outcome depends on the early diagnosis of disease and the immediate administration of serum. However, the amount of botulinum toxin in the patient's body is a factor in determining the disease severity. The article presents the patient management of a 9-year-old patient with severe botulism in the intensive care unit, with a favourable outcome. The article also describes the clinical picture dynamics, the characteristics of pharmacological therapy and the tactics of decision-making about the need for an ALV. The difficulties concerning establishing a diagnosis at the disease onset and the importance of a careful analysis of the anamnestic data are noted. Special attention is paid to the importance of physical and psychological rehabilitation. It is concluded that intensive therapy of botulism should be comprehensive and conducted in hospitals that have experience of long-term ALV in children.

Keywords: botulism, children, treatment, intensive care, artificial lung ventilation.

For citation: Sabinina T.S., Novikov D.V., Fedorov P.V. et al. Problems of diagnosis and treatment of botulism in children: clinical case. RMJ. 2021;4:35–39.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году» [1], отмечается снижение регистрации числа случаев ботулизма. По данным мировой литературы, ботулизм является редко диагностируемым заболеванием (в США выявлено 380 детей за 8 лет, по данным национального регистра), преимущественно у детей до 1 года [2, 3].

Дифференциальный диагноз ботулизма с неврологической и гастроэнтерологической патологией как в детской

практике, так и во взрослой, как правило, проводится уже в условиях реанимационного отделения. Низкая частота регистрации данного заболевания в РФ, а также накопленный в последние годы клинический опыт ведения подобных пациентов делают актуальным обсуждение проблемы диагностики и терапии ботулизма с современных научно-практических позиций и описание тактики ведения таких детей в условиях реанимационного отделения.

Ботулизм — острое заболевание, обусловленное действием нейротоксина, вырабатываемого вегетативными формами возбудителя *Clostridium botulinum* и клиниче-

ски характеризующееся парезами и параличами поперечно-полосатой и гладкой мускулатуры, иногда в сочетании с явлениями гастроэнтерита [4]. *C. botulinum* — спорообразующий анаэробный микроорганизм, болезнетворность которого обусловлена способностью выделять специфический ботулинический токсин, оказывающий нейротоксическое действие. Оптимальные условия для роста и токсинообразования *C. botulinum* — температура +28–35 °С и слабощелочная среда. В неблагоприятных условиях кислородсодержащей атмосферы *C. botulinum* трансформируется в спору. Споры бактерий *C. botulinum* устойчивы к охлаждению и солнечному свету, а также способны к воспроизводству после высушивания и более чем столетнего пребывания в почве [5]. Для практики значимо, что жизнеспособные споры встречаются в овощах и фруктах, в личинках мух, колонизируют ЖКТ рыб, птиц и млекопитающих. В благоприятных условиях споры за 30–40 мин прорастают в вегетативную форму, способную к размножению. Размножение бактерий возможно только в анаэробной среде. В качестве питательной среды бактерии могут использовать любые белковые продукты: недостаточно просоленное мясо, неправильно изготовленные мясные, рыбные, бобовые или грибные консервы, преимущественно в домашних условиях. Уничтожить споры можно путем кипячения в воде в течение 6 ч при температуре 100 °С или 20 мин при температуре 120 °С либо методами специальной обработки [6]. Ботулинический токсин является органическим нейротоксином белковой природы, не имеет цвета, вкуса и запаха [7], термолабилен (разрушается при кипячении в течение 25–30 мин, при автоклавировании в течение 10 мин), разрушается под воздействием щелочей, калия перманганата, хлора или йода в течение 15–20 мин, формалина — в течение нескольких минут [5].

Начальным звеном поражения при пищевом ботулизме является всасывание токсина из верхних отделов ЖКТ в кровь с дальнейшим проникновением его через гематоэнцефалический барьер в ЦНС. Механизм действия ботулинического токсина реализуется за счет блокирования передачи импульса от нервного окончания к мышце [8].

Течение и исход болезни определяют своевременностью диагностики и госпитализации больного, введением антиботулинической сыворотки в первые часы и/или дни заболевания, являющейся основным компонентом неотложной терапии больных ботулизмом [9, 10]. Наиболее сложен дифференциальный диагноз в начальном периоде болезни, когда симптоматика ботулизма при наличии гастроинтестинального синдрома может приниматься за пищевую токсикоинфекцию, а при развитии параличей — за энцефалит, нарушения мозгового кровообращения, гипертонический криз, отравление грибами, метиловым спиртом, медикаментозными препаратами (атропин, белладонна), реже за токсические формы дифтерии, миастению, периодический паралич, дерматомиозит, дисфагию, синдром Гийена — Барре и др. [11–14].

Залог успеха при лечении ботулизма заключается в раннем введении специфической противоботулинической сыворотки. При этом следует отметить, что тяжесть течения заболевания определяется количеством ботулинического токсина, попавшего в организм пациента. При нарастании дыхательной недостаточности необходим своевременный перевод в реанимационное отделение для решения вопроса о проведении ИВЛ и определения дальнейшей тактики ведения пациента.

В связи с опасным характером заболевания интенсивная терапия ботулизма должна быть комплексной и проводиться в стационарах, реанимационные отделения которых имеют опыт проведения длительной ИВЛ, в т. ч. у детей.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент В., 9 лет, находился на лечении в ГАУЗ МО «Химкинская ОБ» с 14.10.2019 по 11.11.2019 с клиническим диагнозом: ботулизм, тяжелое течение. Левосторонняя нижнедолевая пневмония.

Анамнез заболевания: 12.10.2019 около 21:00 съел банку консервированных огурцов. 13.10.2019 в 08:00 проснулся с жалобами на двоение и боль в глазах. Отмечал сухость во рту, пил воду. С 20:00 при приеме пищи ребенок начал поперхиваться, за медицинской помощью родители с ребенком обратились в Балашихинскую ЦРБ. При осмотре в стационаре отмечались дисфагия, дизартрия, птоз, взор не фиксировался, зрачки центрированы. Учитывая анамнез, жалобы и данные объективного осмотра, был выставлен предварительный диагноз: пищевая токсикоинфекция, нельзя исключить энцефалит. Ребенок был госпитализирован в детское инфекционное отделение, где проводилась инфузионно-детоксикационная терапия, но, учитывая прогрессирующее ухудшение состояния, в 24:00 больного перевели в отделение реанимации. Утром (в 10:50) отмечена отрицательная динамика состояния в виде нарастания неврологической симптоматики: появление гиперсаливации, снижение сухожильных рефлексов, гипотония в конечностях, прогрессирование бульбарных расстройств и появление одышки до 32 дыхательных движений в минуту. Учитывая нарастание бульбарного синдрома и явлений дыхательной недостаточности, ребенок был интубирован и переведен на ИВЛ. Был установлен клинический диагноз: ботулизм. Введена поливалентная противоботулиническая сыворотка: тип А 10 000 МЕ + тип Е 10 000 МЕ + тип В 5000 МЕ. 14.10.2019 в 12:30 средствами санавиации ребенок был переведен в детское реанимационное отделение ГАУЗ МО «Химкинская ОБ».

Из анамнеза жизни известно, что до настоящего времени ребенок рос и развивался по возрасту, прививки проводились по календарю. Из перенесенных инфекционных заболеваний: ветряная оспа в 2013 г. Аллергоанамнез не отягощен.

Состояние ребенка при поступлении расценено как тяжелое за счет поражения ЦНС и дыхательной недостаточности. Температура тела 36,7 °С. Сознание — медикаментозная седация (в связи с транспортировкой). Менингеальные знаки отрицательные. Ригидности мышц нет. Патологические рефлексы отсутствуют. Мышечный тонус снижен. Глазные щели: D=S, зрачки: D=S узкие, симметричные. Фотореакция: D=S ослаблена. Птоз с двух сторон. Носо губные складки симметричные. Язык по средней линии. Судорог нет. Кожные покровы бледно-розовые, чистые. Отеков нет. Видимые слизистые умеренной влажности, чистые. Склеры обычные. Язык влажный. Ротолотка необозрима из-за стояния эндотрахеальной трубки. Дыхание аппаратное, ИВЛ в режиме SIMV PS FiO₂ 30%, PEEP 5, Ps 11, ЧД 20, ДО 360. Аускультативно дыхание проводится с двух сторон, слева ослабленное, там же влажные мелкопузырчатые хрипы. Гемодинамика стабильная. Тоны сердца ясные, ритмичные. Патологические шумы не выслушиваются. Периферическая пульсация удовлетворительная. Нарушений микроцирку-

ляции нет. В проведении кардиотонической терапии не нуждается. АД 112/62 мм рт. ст., ЧСС 100 в минуту. Живот не вздут, обычной формы, мягкий, участвует в акте дыхания, безболезненный при глубокой пальпации. Перитонеальных знаков нет. Перистальтика выслушивается, вялая, печень не увеличена, край острый, упругий. Селезенка не пальпируется. Стула не было. Мочеиспускание не нарушено, установлен уретральный катетер для контроля диуреза.

Клинический диагноз: A05.1 Ботулизм пищевой, тяжелая форма, осложненная левосторонней нижнедолевой пневмонией. Токсин выявлен в сыворотке крови. Вариант токсина не идентифицирован.

На фоне проводимой терапии общее состояние ребенка с положительной динамикой. На 2-е сутки в 15:10 выполнена компьютерная томография головы и органов грудной клетки с целью исключения поражения головного мозга и уточнения локализации очага пневмонии. На 6-е сутки переведен на вспомогательный режим респираторной поддержки (CPAP PS). На 21-е сутки, после постепенной адаптации к самостоятельному дыханию, ребенок экстубирован. После экстубации дыхательных нарушений не отмечалось, при аускультации дыхание жесткое, проводится равномерно по всем полям, с проводными хрипами. Ребенок не нуждался в дополнительной оксигенации. Булбарный синдром регрессировал, глотание восстановилось, но сохранялась осиплость голоса. Показатели гемодинамики стабильные без инотропной поддержки. Живот мягкий, безболезненный, перитонеальной симптоматики нет. Энтеральное питание усваивает, глотает протертую пищу. Мочится самостоятельно, диурез адекватен проводимой терапии. Не лихорадит. Антибиотики отменены на 16-е сутки. Лабораторно компенсирован.

Интенсивная терапия включала: антибактериальную (цефепим 2 г × 2 р/сут с 14 по 29 октября, ванкомицин 430 мг × 4 р/сут с 14 по 20 октября, метронидазол 100 мл × 3 р/сут с 14 по 27 октября), прокинетику (неостигмина метилсульфат 1,0 × 3 раза с 14 по 25 октября), нутритивную поддержку в виде частичного парентерального питания (Кабивен® центральный с 15 по 16 октября), далее энтеральное зондовое кормление, с 21-х суток — сипинги, симптоматическую и нейропротективную терапию (аминофенилмасляная кислота с 24 октября по 2 ноября, этилметилгидроксипиридина сукцинат, пирацетам курсами № 10), респираторную поддержку: SIMV PS с 14 по 19 октября, далее CPAP PS с постепенным снижением поддерживающего давления.

Лабораторно-инструментальное обследование

Абсолютным подтверждением диагноза стало обнаружение ботулинического токсина в крови ребенка, взятой при поступлении в первичный стационар. При поступлении отмечался умеренный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево. Нормализация уровня лейкоцитов на фоне проводимой интенсивной терапии отмечена на 17-е сутки лечения в стационаре (рис. 1).

Анемии за весь период лечения не наблюдалось, содержание тромбоцитов было в пределах возрастной нормы. По показателям кислотнo-основного состояния крови ребенок был компенсирован, электролитных нарушений не отмечалось, уровень лактата не превышал нормальных значений (<2,2 ммоль/л). Коагулограмма: фибриноген 2,1 г/л, МНО 1,87, АЧТВ 36,3 с.

Общий анализ мочи при поступлении: кетоновые тела, лейкоцитурия и эритроцитурия (вероятнее всего, связа-

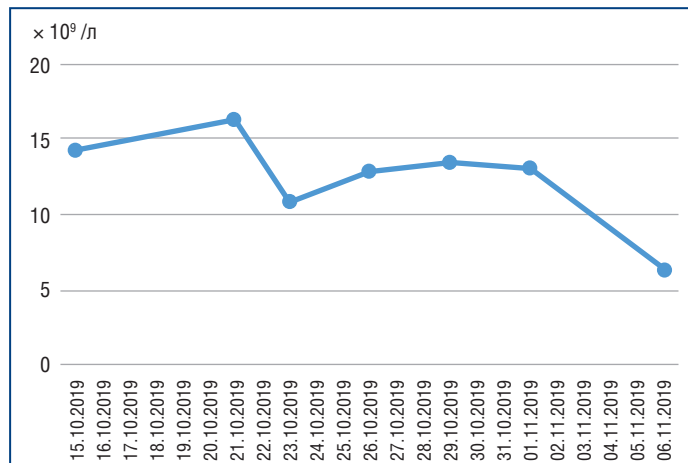


Рис. 1. Динамика уровня лейкоцитов

на с постановкой уретрального катетера), далее без патологии.

15.10.2019 КТ головы: без патологии. 15.10.2019 КТ органов грудной клетки: картина левосторонней верхнедолевой пневмонии. 21.10.2019 контрольная рентгенография легких: очаговых и инфильтративных теней не выявлено.

После адаптации к самостоятельному дыханию и экстубации длительно сохранялась общая астенизация, что потребовало проведения курса ЛФК и дыхательной гимнастики. После полного восстановления на 29-е сутки ребенок в удовлетворительном состоянии выписан домой.

Обсуждение

Несмотря на то, что в клинических рекомендациях по ботулизму у детей 2019 г. отмечено, что «за последние три года, по данным учетных форм Роспотребнадзора, случаи ботулизма на территории Российской Федерации не зарегистрированы», эта патология остается значимой, от ранней диагностики и немедленного введения сыворотки зависит жизнь и здоровье больного. У детей данное заболевание встречается достаточно редко.

Нами описано клиническое наблюдение типичного тяжелого течения ботулизма, что позволило клинически поставить диагноз на 2-е сутки от начала заболевания и подтвердить диагноз лабораторно на 3-и сутки. Несмотря на раннее (на 2-е сутки болезни) введение антиботулинической сыворотки, мы наблюдали тяжелое течение ботулизма, что может быть связано с большим количеством токсина, попавшего в организм ребенка с недоброкачественным продуктом. Однако раннее начало терапии привело к полному обратному развитию симптомов заболевания и выписке пациента без неврологического дефицита.

Кроме описанного выше наблюдения в детском отделении анестезиологии и реанимации ГАУЗ МО «Химкинская ОБ» за период с декабря 2018 г. по декабрь 2019 г. было пролечено трое детей с подтвержденным диагнозом «ботулизм». Так, 03.10.2019 поступили два брата после употребления домашних консервированных грибов. Диагноз ботулизма был установлен клинически на 2-е сутки от начала заболевания (в связи с характерным семейным эпиданамнезом), антиботулиническая сыворотка введена на 2-е сутки от появления клинических симптомов, однако это не привело к улучшению состояния детей и потребовало перевода в реанимационное отделение с применением ИВЛ.

Подобное течение заболевания, на наш взгляд, определялось дозой токсина, которую получили дети. Так, младший ребенок съел больше грибов и находился на ИВЛ 4 нед. В связи с прогнозируемо долгим пребыванием на ИВЛ ребенку была наложена трахеостома. После восстановления самостоятельного дыхания был деканюлирован. Старший, с его слов, только «облизал вилку», и заболевание у него протекало легче. Длительность ИВЛ старшего брата составила 3 нед. После перевода на самостоятельное дыхание и завершения курса терапии, включая ЛФК, дети полностью восстановились и были выписаны домой.

Обсуждая представленное клиническое наблюдение, мы бы хотели отметить особенности диагностики, течения и интенсивной терапии. Несмотря на характерную клиническую симптоматику, диагностика ботулизма сопровождается значительными трудностями, что связано с относительной редкостью этой болезни и отсутствием настороженности врачей к этой патологии. Синдромы ботулизма (гастроинтестинальный, офтальмоплегический, общей мионевропатии) могут встречаться как при инфекционных, так и при неинфекционных болезнях, следствием чего является обращение больных за медицинской помощью к врачам различных специальностей. Хочется обратить внимание всех врачей, особенно педиатров и реаниматологов, на необходимость сбора подробного анамнеза, настороженности по поводу отравления консервами домашнего производства, употребления в пищу термически необработанных рыбы и мяса, что часто является ключом к диагнозу. В анамнезе обязательно следует установить последовательность появления симптомов, время появления нечеткости зрения, сухости во рту. При объективном обследовании необходимо оценивать весь комплекс симптомов в целом: диплопию, бульбарные расстройства, снижение перистальтики. Важно обращать внимание на симметричность поражения черепных нервов и отсутствие температуры. В отличие от большинства инфекционных заболеваний, при которых обычно наблюдаются лихорадка, очаговость или отсутствие симметричности поражения черепных нервов, ботулизм такими признаками не характеризуется. У всех больных после гастроинтестинального симптомокомплекса появляется диплопия и другие зрительные нарушения. Далее симптоматика нарастает, появляются бульбарные нарушения в виде поперхивания, осиплости голоса. При прогрессировании заболевания развиваются дыхательные расстройства. Обычно при ботулизме поражение всех заинтересованных органов и систем занимает часы.

Учитывая механизм формирования дыхательных расстройств при ботулизме, приводящих к необходимости длительной респираторной поддержки, на наш взгляд, следует рассматривать возможность наложения трахеостомы на ранних сроках. Это позволит не только уменьшить повреждение тканей дыхательных путей, происходящее при переинтубации, в т. ч. и через носоглотку, но и быстрее восстановить двигательную активность пациентов.

Особенностью течения данного заболевания является то, что оно протекает с дыхательной недостаточностью за счет псевдобульбарного синдрома, что является показанием к переводу детей на ИВЛ, как во всех трех представленных нами наблюдениях. В клинических рекомендациях 2019 г. рекомендовано у больных на ИВЛ использовать назотрахеальную интубацию с переинтубацией каждые 3–5 дней. По нашему мнению, длительная назотрахеальная интубация может приводить к развитию синуситов,

атрофии слизистой носа. Как показал наш клинический опыт, дети с псевдобульбарными расстройствами комфортно чувствуют себя при оротрахеальной интубации, так как реакции на эндотрахеальную трубку у них нет. Переинтубации требуют дополнительной седации и анальгезии, что тоже является фактором риска усугубления неврологических расстройств. При ожидаемо длительной ИВЛ (29 суток, 21 сутки, 20 суток) и необходимости частой санации дыхательных путей мы считаем, что оптимальным методом протекции дыхательных путей является трахеостомия (после 1-й недели ИВЛ следует рассматривать вопрос о наложении трахеостомы). Санационная трахеобронхоскопия в нашей практике не выполнялась, так как не было показаний к ее проведению.

Из особенностей ИВЛ у пациентов с ботулизмом хочется отметить незамедлительный перевод на принудительно-вспомогательный режим ИВЛ. Параметры подбирались индивидуально. Так как дети были в сознании и могли объясняться жестами (или писать на белой доске маркером), им подбирали комфортное поддерживающее давление. При этом у всех троих комфортный дыхательный объем составлял 10–12 мл/кг. Находясь на ИВЛ, дети самостоятельно saniровали ротолотку.

Интенсивная терапия тяжелого течения ботулизма должна включать раннее введение специфической противоботулинической сыворотки (1 лечебная доза сывороток составляет: тип А 10 000 МЕ + тип Е 10 000 МЕ + тип В 5000 МЕ. Инструкции по их применению не содержат указания на коррекцию дозы в зависимости от возраста пациента. Для профилактики всем употреблявшим в пищу продукт, подозрительный на наличие возбудителя ботулизма, вводят половину лечебной дозы). Необходимо поддержание нутритивного статуса больного начиная с момента поступления в стационар. Учитывая атонию кишечника, на ранних сроках заболевания используется смешанное питание (частичное парентеральное и энтеральное). Для восстановления пассажа по кишечнику и восстановления моторики назначаются антихолинэстеразные препараты в возрастных дозировках (неостигмина метилсульфат), а также прокинетики (домперидон). По мере восстановления функций кишечника потребности в белке и энергии обеспечиваются только энтеральным питанием (из расчета физиологической потребности с учетом коэффициента активности пациента). Наш клинический опыт показывает, что применение высоких клизм с щелочными растворами в течение первых 3–5 дней от начала заболевания [4] не влияет на дальнейшее течение ботулизма.

Физическая реабилитация с психолого-педагогическим сопровождением должна проводиться начиная со 2-й недели болезни. Необходимость ранней реабилитации связана с медленным восстановлением нервно-мышечной проводимости, а также выраженной астенизацией после прекращения ИВЛ. Благодаря активной физической реабилитации детей начинали рано усаживать, учили ходить. Все трое пациентов при выписке из стационара, несмотря на астенизацию и снижение мышечной силы в ногах, активно передвигались. У детей, переживших дыхательную недостаточность на фоне псевдобульбарных расстройств, появляется страх невозможности самостоятельного дыхания. Панические реакции возникают при любых манипуляциях, включая санацию трахеобронхиального дерева. Для психологической и эмоциональной поддержки ребенка важно присутствие родителя в отделении реанимации

и интенсивной терапии. С целью психологической коррекции в отделении применялся принцип «открытой реанимации». Родители навещали детей и оставались с ними целый день. Психологическая поддержка родного человека, неразрывная связь с семьей укрепляли веру больного в выздоровление. Ребенок начинал активно участвовать в своем лечении (ЛФК, адаптация к самостоятельному дыханию), тренировал те мышцы, которые постепенно вновь начинали функционировать. Для общения с детьми на фоне миоплегии и невозможности словесного контакта в отделении использовались белые доски и стираемые маркеры. Дети, по мере восстановления мышечной силы в руках, писали о своих желаниях и потребностях. В свою очередь, мы постоянно разговаривали с пациентами, комментировали свои действия, рассказывали и объясняли, как идет процесс их лечения.

Выводы

1. Ботулизм у детей является редким, сложным в диагностике и тяжелым по течению заболеванием, о котором следует помнить врачам. Длительность и тяжесть течения ботулизма определяется сроками введения противоботулинической сыворотки, а также количеством токсина, попавшего в организм пациента.
2. Интенсивная комплексная терапия ботулизма должна осуществляться в стационарах, имеющих опыт проведения длительной ИВЛ с возможностью нало-

жения трахеостомы к концу 1-й недели механической вентиляции.

3. Коррекция психологического состояния пациента, ранний и постоянный контакт с родителями в условиях реанимационного отделения облегчают уход за пациентом и способствуют успешному проведению ранней реабилитации детей с ботулизмом.

Литература

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. 2020. (Электронный ресурс.) URL: [https://www.rosпотребнадzor.ru/upload/iblock/8e4/gosdoklad-za-2019_seb_29_05.pdf](https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/8e4/gosdoklad-za-2019_seb_29_05.pdf) (дата обращения: 24.01.2021). [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2019: State report. (Electronic resource.) URL: https://www.rosпотребнадzor.ru/upload/iblock/8e4/gosdoklad-za-2019_seb_29_05.pdf (access date: 01.24.2021) (in Russ.)].
2. Van Horn N.L., Street M. Infantile Botulism. National Center for Biotechnology Information 2020. (Electronic resource.) URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493178/#article-23473.s3> (access date: 01.24.2021).
3. Howes C., Hiatt K., Turlington K. et al. Botulism in the Pediatric Intensive Care Units in the United States: Interrogating a National Database. J Pediatr Intensive Care. 2020;9(1):12–15. DOI: 10.1055/s-0039-1695045.
4. Ботулизм у детей: клинические рекомендации. 2019. (Электронный ресурс.) URL: <http://ipoeasid.ru/wp-content/uploads/2019/11/KR-Botulizm-05-11-2019.pdf>. [Botulism in children: clinical recommendations. 2019. (Electronic resource.) URL: <http://ipoeasid.ru/wp-content/uploads/2019/11/KR-Botulizm-05-11-2019.pdf> (in Russ.)].
5. Коротяев А.И., Бабичев С.А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология: учебник для медицинских вузов. 5-е изд. СПб.: СпецЛит; 2010. [Korotyaev A.I., Babichev S.A. Medical microbiology, immunology and virology: Textbook for medical universities. 5th ed. SPb.: SpetsLit; 2010 (in Russ.)].
6. Хиштова Н.С. Лекции по частной медицинской микробиологии. Майкоп: ИП Магарин О.Г.; 2012. [Hishtova N.S. Lectures on private medical microbiology. Maikop: IP Magarin O.G.; 2012 (in Russ.)].

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



III МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС «HEALTH AGE. АКТИВНОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ» 28-29 | МАЯ | 2021



Растительный препарат на основе гексанового экстракта *Serenoa repens* у пациентов с симптомами нижних мочевыводящих путей

Профессор Г.Г. Кривобородов¹, к.м.н. Е.И. Тур²

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

²Университетская клиника Santa Maria alle Scotte, Сиена

РЕЗЮМЕ

Симптомы нижних мочевыводящих путей (СНМП) вследствие доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) являются широко распространенной проблемой среди мужчин пожилого и старческого возраста. Лекарственные препараты растительного происхождения представляют собой эффективное и безопасное средство лечения данного заболевания. В их числе гексановый экстракт плодов пальмы ползучей (*Serenoa repens*) — фитопрепарат Пермиксон имеет наиболее широкую доказательную базу клинической эффективности. В данном обзоре литературы освещены основные научные работы по исследованию применения препарата Пермиксон пациентами с СНМП вследствие ДГПЖ, свидетельствующие о равной эффективности гексанового экстракта *Serenoa repens* и «классических» препаратов, применяемых в лечении данного заболевания, — α -адреноблокаторов и ингибиторов 5 α -редуктазы при лучшем профиле безопасности фитопрепарата. Представлены современные данные, свидетельствующие об успешном использовании препарата Пермиксон как в качестве монотерапии, так и в сочетании с препаратами других групп, применяемых в лечении СНМП. Несмотря на успешное использование экстракта *Serenoa repens*, не все данные о нем являются столь однозначными. Тем не менее сделан вывод о том, что для определенного круга пациентов с СНМП препарат Пермиксон может служить как средством монотерапии, так и представлять собой первую линию лечения.

Ключевые слова: симптомы нижних мочевыводящих путей, фитотерапия, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, экстракт пальмы ползучей, тамсулозин, ингибиторы 5 α -редуктазы, α -адреноблокаторы.

Для цитирования: Кривобородов Г.Г., Тур Е.И. Растительный препарат на основе гексанового экстракта *Serenoa repens* у пациентов с симптомами нижних мочевыводящих путей. РМЖ. 2021;4:40–44.

ABSTRACT

Herbal medicinal product based on the hexane extract of *Serenoa repens* in patients with lower urinary tract symptoms

G.G. Krivoborodov¹, E.I. Tur²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

²Santa Maria alle Scotte Hospital, Siena

Lower urinary tract symptoms (LUTS) due to benign prostatic hyperplasia (BPH) are a widespread problem among elderly and senile men. Herbal medicinal products are an effective and safe treatment option for this disease. Among them, *Serenoa repens* hexane extract — Permixon, has the broadest evidence base of clinical efficacy. This literature review highlights the main research works on the study of Permixon use in patients with LUTS due to BPH, indicating the equal efficacy of *Serenoa repens* hexane extract and classic drugs used in the treatment of this disease — α -adrenoblockers and 5 α -reductase inhibitors with a better safety profile of Permixon. The article presents modern studies that indicate the successful Permixon use both as monotherapy and in combination with drugs of other groups used in the treatment of LUTS. Despite the successful use of *Serenoa repens* extract, not all the data about it are so unambiguous. Nevertheless, it is concluded that for a certain number of patients with LUTS, Permixon can serve as a means of monotherapy and represent itself as the first-line drug.

Keywords: lower urinary tract symptoms, herbal medicine, benign prostatic hyperplasia, *Serenoa repens* extract, tamsulosin, 5 α -reductase inhibitors, α -adrenoblockers.

For citation: Krivoborodov G.G., Tur E.I. Herbal medicinal product based on the hexane extract of *Serenoa repens* in patients with lower urinary tract symptoms. RMJ. 2021;4:40–44.

Симптомы нижних мочевыводящих путей (СНМП), связанные с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), являются распространенной проблемой. Установлено, что СНМП в значительной степени связаны с возрастом больных и преобладают среди пожилых пациентов [1, 2], значительно снижая качество жизни большого количества мужчин [1–4]. Установлено, что к 40 годам примерно 41% мужчин, обращающихся по разным причинам к врачу общей практики, сталкиваются хотя бы с незначительными проявлениями нарушений мочеиспускания, которые

впоследствии выражаются в виде «полноценных» СНМП [5]. Другой немаловажный факт, имеющий большое значение как для уролога, так и для других врачей-клиницистов, состоит в том, что СНМП средней и сильной степени выраженности зачастую ассоциируются с развитием сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома [6, 7].

На сегодняшний день известно более десятка заболеваний, приводящих к развитию СНМП у мужчин: ДГПЖ (с инфравезикальной обструкцией и без таковой), синдром хронической тазовой боли, гиперактивный мочевой

пузырь, камни нижней трети мочеточника и мочевого пузыря, инфекции мочевыводящих путей, стриктуры уретры и многие другие [8]. Принято считать, что в наибольшей степени СНМП связаны с доброкачественным увеличением предстательной железы и развитием инфравезикальной обструкции [3]. Это происходит ввиду широкой распространенности такого доброкачественного увеличения простаты и его гистологической основы — ДГПЖ среди мужчин пожилого и старческого возраста. Как уже отмечено выше, пациенты данной возрастной категории зачастую из-за большого числа сопутствующих заболеваний нуждаются в тщательном подборе лекарственных средств, которые были бы не только эффективными, но и безопасными. Вот почему сегодня особое внимание в урологической практике уделяется препаратам растительного происхождения, которые используются для лечения СНМП как самостоятельно, так и в комбинации с α -адреноблокаторами, ингибиторами 5 α -редуктазы, блокаторами антимускариновых рецепторов и др. [9].

В настоящем обзоре речь пойдет о препарате Пермиксон, который представляет собой липидостероловый гексановый экстракт плодов пальмы ползучей (*Serenoa repens*). В результате лабораторных исследований установлен ряд патогенетических механизмов, за счет которых молекула лекарственного вещества участвует в ослаблении СНМП. В первую очередь препарат обладает выраженным противовоспалительным действием за счет ингибирования фосфолипазы А₂, ответственной за воспаление посредством превращения фосфолипидов клеточных мембран в арахидоновую кислоту. Таким способом молекула вещества препятствует формированию целого ряда факторов, обуславливающих воспаление в клетках простаты: интерлейкинов, факторов некроза опухолей, простагландинов и др. [10–12]. Это приводит к уменьшению проницаемости капилляров и агрегации тромбоцитов, а следовательно, и выраженности отека ткани предстательной железы. Другой важный механизм работы препарата Пермиксон заключается в его способности участвовать в регуляции фермента 5 α -редуктазы. Исследования фармакодинамики показали, что препарат замедляет действие данного фактора, а также уменьшает количество рецепторов эпителия простаты, способных связываться с активной формой тестостерона — дигидротестостероном [13]. Итальянские ученые еще в 1992 г. продемонстрировали способность молекулы экстракта *Serenoa repens* снижать чувствительность внутриклеточных рецепторов железистого компонента простаты к воздействию эстрогенов [14].

Это имеет немалое значение ввиду важной роли последних в развитии гиперплазии ткани предстательной железы, а следовательно, инфравезикальной обструкции и СНМП. При этом важно, что Пермиксон не принимает участия в регуляции работы гипоталамо-гипофизарной системы, иными словами, является безопасным с точки зрения гормональной координации [15].

Благодаря таким преимуществам препарат нашел применение в клинической практике лечения пациентов с СНМП вследствие ДГПЖ. Первые упоминания об экстракте плодов *Serenoa repens* в научно-клинической литературе относятся к 80-м годам прошлого столетия. Так, в 1984 г. группа ученых во главе с G. Champault [16] представила результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования использования препарата Пермиксон у пациентов с СНМП, обусловленными ДГПЖ.

В исследование было включено 94 пациента. Было отмечено достоверное улучшение показателей мочеиспускания у больных, принимавших исследуемый препарат, по сравнению с показателями у принимавших плацебо. Так, количество эпизодов ночного мочеиспускания сократилось на 45,8% ($p < 0,001$), максимальная скорость потока мочи (Q_{max}) выросла на 50,5% ($p < 0,001$), средний объем остаточной мочи уменьшился на 41,9% ($p < 0,001$). Необходимо отметить, что применение препарата было связано с низкой частотой (5 пациентов) незначительных побочных эффектов, таких, например, как головная боль. В то же время такие важные параметры, как артериальное давление и частота сердечных сокращений, оставались неизменными у всех исследуемых.

Таким образом, начиная с пилотных клинических исследований, проводимых в 80-х годах, и по настоящее время накоплено немало доказательств, свидетельствующих об эффективности и хорошей переносимости препарата Пермиксон в лечении мужчин с СНМП вследствие ДГПЖ. Об этом говорится в крупной работе 2018 г. R. Vela-Navarrete et al. [17], которая представляет собой метаанализ рандомизированных и наблюдательных клинических исследований. Авторы рассмотрели 27 работ (15 рандомизированных и 12 наблюдательных исследований), опубликованных вплоть до 2017 г. Ученые сделали вывод о том, что гексановый экстракт плодов *Serenoa repens* статистически значимо уменьшает среднее количество ночных мочеиспусканий и увеличивает показатель Q_{max} по сравнению с плацебо у пациентов с СНМП вследствие ДГПЖ. Другим важным выводом стало и то, что Пермиксон имеет схожую с тамсулозином и ингибиторами 5 α -редуктазы эффективность в отношении СНМП, характеризуясь при этом хорошей переносимостью. Ниже мы рассмотрим наиболее значимые работы, посвященные использованию препарата Пермиксон, в т. ч. из тех, которые вошли в указанный метаанализ [17].

Одно из направлений клинических изысканий посвящено сравнительным исследованиям препарата Пермиксон и препаратов первой линии в лечении СНМП вследствие ДГПЖ — α -адреноблокаторов и ингибиторов 5 α -редуктазы. В масштабное двойное слепое исследование J.C. Carrago et al. [18] было включено 1098 мужчин с умеренными СНМП вследствие ДГПЖ. Первая группа пациентов принимала Пермиксон в дозировке 320 мг/сут, вторая — ингибитор 5 α -редуктазы финастерид в дозировке 5 мг/сут на протяжении 6 мес. По окончании исследования оказалось, что оба препарата способствовали улучшению состояния пациентов: общий балл по шкале I-PSS при приеме Пермиксона снизился на 37%, при приеме финастерида — на 39%, показатель качества жизни снизился на 38% и 41%, показатель Q_{max} вырос на 25% и 30% соответственно ($p = 0,035$). При этом финастерид способствовал более выраженному уменьшению объема предстательной железы — на 18% и уровню простатического специфического антигена (ПСА) — на 41%, в то время как при приеме препарата Пермиксон объем простаты уменьшился лишь на 6%, а содержание ПСА и вообще осталось без изменений. Авторы статьи отметили, что вследствие приема растительного препарата наряду с равным уменьшением выраженности обструктивной и ирритативной симптоматики и улучшением качества жизни улучшились также показатели сексуальной жизни. В то же время в группе финастерида регистрировали снижение либидо и развитие эректильной дисфункции.

В 2002 г. стали известны данные другой работы, посвященной сравнению результатов лечения препаратами Пермиксон и тамсулозин [19]. Последний на сегодняшний день является основным α -адреноблокатором, применяемым для лечения СНМП вследствие ДГПЖ, и представляет собой препарат первой линии у данной категории больных. В указанном исследовании приняли участие 542 пациента, рандомизированных в 2 группы таким образом, что 273 участника принимали тамсулозин в дозировке 0,4 мг/сут и 269 человек — Пермиксон 320 мг/сут. Продолжительность лечения составила 12 мес., по истечении которых оказалось, что оба препарата статистически значимо в равной степени способствовали улучшению СНМП. Так, средний балл шкалы I-PSS снизился на 4,44 в обеих группах, а показатель Q_{\max} увеличился в группах тамсулозина и Пермиксона в среднем на 1,9 мл/с и 1,8 мл/с соответственно. Авторы работы отметили также, что прием обоих препаратов не сказался ни на объеме предстательной железы, ни на уровне ПСА. Что же касается типичного для α -адреноблокаторов побочного эффекта, ретроградной эякуляции, то у участников группы тамсулозина данное явление наблюдалось значительно чаще, чем у мужчин, принимавших Пермиксон, — у 15 (4,2%) и 2 (0,6%) человек соответственно ($p=0,001$). По окончании исследования ученые заключили, что Пермиксон в лечении СНМП вследствие ДГПЖ не уступает α -адреноблокатору тамсулозину.

Отсутствие негативного влияния препарата Пермиксон на сексуальную функцию продемонстрировала еще одна работа [20], данные которой были опубликованы бельгийскими учеными в 2005 г. Авторы провели анализ трех рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, посвященных сравнению Пермиксона и финастерида, Пермиксона и тамсулозина, а также Пермиксона в дозировках 160 мг/сут и 320 мг/сут. В общей сложности были проанализированы данные 2511 пациентов с СНМП вследствие ДГПЖ, а также влияние указанных препаратов на сексуальную функцию больных, которая оценивалась при помощи опросника MSF-4. Через 3 мес. лечения такие показатели, как средний балл I-PSS и Q_{\max} , статистически значимо улучшились одинаково после приема всех трех лекарственных средств. Оценка сексуальной функции по прошествии 6 мес. лечения показала, что по анкете MSF-4 она ухудшилась на 0,3 балла после приема тамсулозина, на 0,8 балла после приема финастерида и улучшилась на 0,2 балла в результате приема препарата Пермиксон. И хотя динамика показателей была статистически незначима, полученные данные могут быть приняты к сведению при использовании экстракта *Serenoa repens*. Нарушения эякуляции, что отражал 4-й вопрос опросника MSF-4, также наблюдались лишь вследствие лечения тамсулозином и финастеридом. Таким образом, проведенный анализ демонстрирует преимущество экстракта *Serenoa repens* перед тамсулозином и финастеридом в отношении влияния на сексуальную функцию у мужчин, страдающих СНМП вследствие ДГПЖ, при равных терапевтических возможностях.

Представленные данные делают очевидным тот факт, что препарат экстракта пальмы ползучей Пермиксон обладает хорошим профилем безопасности и эффективен при использовании мужчинами с СНМП вследствие ДГПЖ. Эти свойства Пермиксона во многом обеспечиваются уникальной структурой, которая формируется в результате особой фитохимической процедуры экстракции действующего

вещества препарата, что отличает его от других растительных лекарственных средств, содержащих вытяжку плодов *Serenoa repens*. Дело в том, что такие растительные экстракты представляют собой сложные смеси, в состав которых входят от нескольких десятков до нескольких тысяч соединений с широким спектром физико-химических свойств. Качество растительных препаратов в отличие от синтетических лекарственных средств может варьировать в зависимости от используемых видов растений, их географического происхождения, условий выращивания, сбора и других параметров, в частности от выбора растворителя, процесса экстракции, состава и лекарственной формы [21, 22]. Помимо этого, конечный состав коммерческого препарата во многом зависит и от методов обработки, применяемых до и после процедуры экстракции [23]. В настоящее время на рынке имеется три типа экстракта плодов пальмы ползучей от различных производителей: гексановый (собственно препарат Пермиксон), сверхкритический углеродный и спиртовой. Для разъяснения преимуществ гексанового экстракта *Serenoa repens* перед остальными в 2019 г. было проведено важное, на наш взгляд, экспериментальное исследование [24]. Между образцами из разных групп, которые соответствовали трем указанным способам экстракции лекарственного вещества, были обнаружены значительные различия в количестве аполярных химических классов. Так, в гексановых экстрактах было выявлено более высокое содержание свободных жирных кислот и относительно низкое содержание окисленных жирных кислот. Спиртовые экстракты дополнительно содержали фосфоглицериды и полифенолы, а в образцах, полученных с использованием сверхкритического CO_2 , было больше глицеридов. Необходимо отметить, что большое количество свободных жирных кислот способствует многофакторному действию в отношении симптомов, связанных с ДГПЖ, в основном за счет их антиандрогенного, противовоспалительного и проапоптотического действия [25–27]. Экспериментальные исследования *in vitro*, посвященные влиянию препарата на метаболизм 5α -редуктазы, продемонстрировали значительные различия между коммерческими экстрактами: в межсерийных сравнениях Пермиксон показал самую высокую активность [28–30]. Это может объясняться самым высоким содержанием жирных кислот, что также было подтверждено в исследовании [24]. Другие соединения, вызвавшие интерес с фармакологической точки зрения, известны частично, в т. ч. активные вещества с доказанной противовоспалительной эффективностью.

Таким образом, гексановый экстракт *Serenoa repens* Пермиксон — действенный препарат с хорошей переносимостью в лечении мужчин, страдающих СНМП вследствие ДГПЖ. Многие исследователи продемонстрировали равенство возможностей препарата Пермиксон и препаратов стандартной терапии СНМП — α -адреноблокаторов и ингибиторов 5α -редуктазы, а в некоторых случаях и его преимущества перед ними. Особенно это касается нежелательных явлений при приеме растительного препарата по сравнению с тамсулозином и финастеридом. Тем не менее представленные данные неоднозначны, и фитотерапия требует дальнейших исследований в различных группах пациентов. Однако согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов 2020 г. [8] гексановый экстракт плодов пальмы ползучей — это единственный растительный препарат, отнесенный к классу «признанные препараты». По нашему мнению, необходи-

ДГПЖ

Доброкачественная гиперплазия
предстательной железы

**ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
77% ПАЦИЕНТОВ С ДГПЖ¹**

Пермиксон

Гексановый экстракт плодов пальмы ползучей

**Уменьшает воспаление
Облегчает симптомы²**

Торговое название: Пермиксон. **МНН:** Пальмы ползучей плодов экстракт. **Показания:** для лечения умеренных нарушений мочеиспускания, связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Способ применения: внутрь по 1 капсуле 2 раза в день во время еды. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата; возраст до 18 лет. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению (РУ П N012687/02).



Pierre Fabre

Только для медицинских и фармацевтических работников
За информацией обращаться: ООО «Пьер Фабр»,
119435, Москва, Саввинская наб., 15.
Тел: +7 495 789 9533. www.pierre-fabre.com/ru-ru,
e-mail: info.pfrussia@pierre-fabre.com.

1. Nickel JC, Roehrborn CG, O'Leary P *et al*. The relationship between prostate inflammation and lower urinary tract symptoms: examination of baseline data from the REDUCE trial. *Eur Urol* 2008; 54 (6): 1379-84. 2. Latil A *et al*. Effects of hexanic extract of *Serenoa Repens* (Permixon® 160 mg) on inflammation biomarkers in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 2015; 75 (16): 1857-67.

РЕКЛАМА

мо более точное определение показаний к применению препарата Пермиксон. Иными словами, у определенно-го круга пациентов — со слабо- и средневыраженными СНМП, или с большим количеством сопутствующих заболеланий, или относительно молодого возраста, ведущих активную сексуальную жизнь, — Пермиксон вправе выступать как средство монотерапии или препарат первой линии лечения.

Благодарность

Редакция благодарит компанию «Пьер Фабр Медикамент» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Литература

1. Martin S.A., Haren M.T., Marshall V.R. et al. Prevalence and factors associated with uncomplicated storage and voiding lower urinary tract symptoms in community-dwelling Australian men. *World J Urol.* 2011;29:179–184. DOI: 10.1007/s00345-010-0605-8.
2. Société Internationale d'Urologie (SIU), Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS): An International Consultation on Male LUTS. C. Chapple, P. Abrams, eds. 2013.
3. Kupelian V., Wei J.T., O'Leary M.P. et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms and effect on quality of life in a racially and ethnically diverse random sample: the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *Arch Intern Med.* 2006;166:2381–2387. DOI: 10.1001/archinte.166.21.2381.
4. Agarwal A., Eryuzlu L.N., Cartwright R. et al. What is the most bothersome lower urinary tract symptom? Individual- and population-level perspectives for both men and women. *Eur Urol.* 2014;65(6):1211–1217. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.01.019.

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

Хроническая тазовая боль при аденомиозе. Методы лечения

Д.м.н. А.Э. Эседова, А.М. Меджидова

ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала

РЕЗЮМЕ

Введение: актуальность проблемы аденомиоза обусловлена не только тяжестью клинических проявлений заболелания, но и сложностью диагностики на начальном этапе развития, длительным и прогрессирующим течением, стойкой хронической тазовой болью, которая снижает качество жизни.

Цель исследования: повысить эффективность лечения аденомиоза у пациенток с синдромом хронической тазовой боли.

Материал и методы: проведено проспективное сравнительное исследование с участием 150 пациенток репродуктивного возраста (от 24 до 38 лет), из них 120 пациенток с первичным или вторичным бесплодием и аденомиозом, предъявлявшие жалобы на боль во время менструации разной выраженности, которым проводили лечение, и 30 здоровых женщин, планирующих беременность, за которыми осуществлялось динамическое наблюдение (контрольная группа). Пациенткам 1-й группы (n=60) было проведено оперативное лечение аденомиоза, из них 30 женщин после операции находились под наблюдением, 30 — получали диеногест 2 мг в течение 6 мес. Пациенткам 2-й группы (n=60) операция не выполнялась, из них 30 находились под наблюдением, а остальные в течение 6 мес. получали диеногест 2 мг. Оценивали выраженность боли по визуальной аналоговой шкале, размеры матки, индекс резистентности маточных артерий.

Результаты исследования: на фоне приема диеногеста удалось добиться наиболее существенного снижения выраженности боли: в 1,5 раза через 3 мес. и почти в 3 раза через 6 мес. (p<0,05). Статистически значимое (p<0,05) снижение индекса резистентности маточных артерий констатировали только в подгруппах пациенток, получавших диеногест. Кроме того, установлено, что гормональное лечение обуславливало уменьшение объема матки, что коррелировало с уменьшением боли во время менструации.

Заключение: лечение диеногестом 2 мг можно считать методом выбора у пациенток с аденомиозом, сопровождающимся выраженным болевым синдромом.

Ключевые слова: аденомиоз, синдром хронической тазовой боли, диспареуния, диеногест, доплерометрия.

Для цитирования: Эседова А.Э., Меджидова А.М. Хроническая тазовая боль при аденомиозе. Методы лечения. *PMJ.* 2021;4:44–47.

ABSTRACT

Chronic pelvic pain with adenomyosis. Treatment methods
A.E. Esedova, A.M. Medzhidova

Dagestan State Medical University, Makhachkala

Background: the urgency of the problem concerning adenomyosis is caused not only by the severity of disease clinical manifestations but also by the diagnosis complexity at the onset stage, long-term and progressive course, persistent chronic pelvic pain, which reduces the life quality.
Aim: to increase the treatment efficacy of adenomyosis in patients with chronic pelvic pain syndrome.

Patients and Methods: a prospective comparative study was conducted with 150 female patients of reproductive age (from 24 to 38 years). 120 of them, who were treated, had primary or secondary infertility and adenomyosis, and complained of pain during

periods of different severity. 30 healthy women planning pregnancy were under the follow-up (control group). Group 1 (n=60) underwent surgical treatment of adenomyosis, of which 30 women were followed up after surgery, and 30 received dienogest at a dose of 2 mg for 6 months. Group 2 (n=60) did not undergo surgery, 30 of them were under the follow-up, and the rest received dienogest at a dose of 2 mg for 6 months. The pain severity was assessed using a visual analog scale (VAS), as the size of the uterus and the uterine artery resistance index.

Results: during dienogest intake, the most significant reduction in the pain severity was achieved: 1.5 times after 3 months and almost 3 times after 6 months ($p < 0.05$). A statistically significant ($p < 0.05$) decrease in the uterine artery resistance index was observed only in the subgroups of patients receiving dienogest. Besides, it was found that hormonal treatment caused a decrease in the uterus size, which correlated with a decrease in pain during periods.

Conclusion: treatment with dienogest at a dose of 2 mg may be the treatment of choice in patients with adenomyosis accompanied by severe pain syndrome.

Keywords: adenomyosis, chronic pelvic pain syndrome, dyspareunia, dienogest, dopplerometry.

For citation: Esedova A.E., Medzhidova A.M. Chronic pelvic pain with adenomyosis. Treatment methods. RMJ. 2021;4:44–47.

ВВЕДЕНИЕ

Генитальный эндометриоз поражает от 12% до 50% женщин репродуктивного возраста, приводя к бесплодию в 50–80% случаев. При этом на долю аденомиоза приходится от 27% до 53% случаев [1].

Аденомиоз — распространенное гинекологическое заболевание, для которого характерно наличие гетеротопных интрамитриальных узлов в миометрии с гиперплазией прилежащих гладких мышц.

Главными симптомами эндометриоза являются бесплодие и хроническая тазовая боль. Хронический болевой синдром ведет к снижению или временной потере трудоспособности, что приводит к серьезным социальным и экономическим последствиям [2, 3]. Согласно некоторым исследованиям наличие эндометриоза коррелирует с тревожными и депрессивными состояниями и часто ведет к неудовлетворенности в профессиональной и социально-экономической сфере, высокому уровню психологического стресса. Известно, что с момента возникновения хронической тазовой боли у пациенток с эндометриозом начинается прогрессировать социальная изоляция [4–6]. Таким образом, эндометриоз оказывает большое влияние на профессиональную и личную жизнь женщин [2].

Актуальность проблемы аденомиоза обусловлена не только тяжестью клинических проявлений, но и сложностью диагностики на начальном этапе развития, длительным и прогрессирующим течением, стойкой хронической тазовой болью, которая ухудшает качество жизни женского населения [7–9].

Цель исследования: повысить эффективность лечения аденомиоза у пациенток с синдромом хронической тазовой боли.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное сравнительное исследование, в которое вошли 150 пациенток репродуктивного возраста, из них 120 пациенток с первичным или вторичным бесплодием и аденомиозом, предъявлявшие жалобы на боль во время менструации разной выраженности, которым проводили лечение, и 30 здоровых женщин, планирующих беременность в ближайшее время и за которыми осуществлялось динамическое наблюдение. Все женщины подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст пациенток моложе 18 и старше 40 лет, наличие других причин бесплодия (грубые пороки развития матки, хромосомная патология у супругов, HLA-несовместимость супругов, эндокринное бесплодие, мужской фактор бесплодия), соматические

и психические заболевания, являющиеся противопоказанием к беременности, нежелание принимать участие в исследовании.

Первую группу составили 60 (40%) женщин с аденомиозом и бесплодием, которым было выполнено оперативное вмешательство: лапароскопия, коагуляция очагов наружного генитального эндометриоза, который явился интраоперационной находкой, хромосальпингоскопия, гистероскопия, цуг-биопсия эндометрия по поводу бесплодия с целью исключения трубно-перитонеального фактора. Данная группа была разделена на 2 подгруппы по 30 человек: подгруппу 1А составили пациентки, за которыми после оперативного лечения проводили динамическое наблюдение в ожидании реализации репродуктивной функции в течение 1 года. Пациентки подгруппы 1В после операции получали медикаментозное лечение прогестином (диеногестом 2 мг) в течение 6 мес., после чего еще в течение 6 мес. находились под наблюдением.

Диеногест является прогестагеном 4-го поколения и объединяет фармакологические свойства препарата группы прогестерона и прогестероноподобных соединений, а также производных 19-нортестостерона [2, 7]. Диеногест — первый гестаген, который дает клинически значимый антиандрогенный эффект, при этом не проявляя эстрогенной и андрогенной активности [2]. Исследования показали, что диеногест оказывает анюляторное и антипролиферативное влияние за счет подавления секреции цитокинов эндометриальными клетками [2, 7].

Во 2-ю группу (группу сравнения) вошли 60 пациенток с аденомиозом и бесплодием, которым не проводилось оперативное вмешательство (по причине отсутствия показаний или отказа пациентки от хирургического вмешательства). Данная группа также была разделена на две подгруппы по 30 человек: пациентки подгруппы 2А находились под динамическим наблюдением в ожидании наступления беременности в течение 1 года, пациентки подгруппы 2В в течение 6 мес. получали консервативное лечение прогестином (диеногестом), а затем еще в течение 6 мес. были под наблюдением в ожидании реализации репродуктивной функции.

Третью группу (контрольную) составили 30 пациенток без гинекологической патологии, планирующие беременность.

Для диагностики аденомиоза, помимо общепринятых клиничко-лабораторных исследований, использовали УЗИ органов малого таза. Это единственная широкодоступная неинвазивная методика, позволяющая заподозрить аденомиоз при его диффузной форме, а также определить локализацию и размер очагов при его узловатой форме. Она абсолютно безопасна, не имеет противопоказа-

Таблица 1. Особенности гинекологического анамнеза

Характеристика	1-я группа		2-я группа		3-я группа
	Подгруппа А	Подгруппа В	Подгруппа А	Подгруппа В	
Обильные менструации	7 (23,3%)	12 (40%)	5 (16,7%)	8 (26,7%)	8 (26,7%)
Пред- и постменструальные кровянистые выделения	13 (43,3%)	16 (53,3%)	11 (36,7%)	9 (30%)	-
Диспареуния	14 (46,7%)	15 (50%)	10 (33,3%)	10 (33,3%)	2 (6,7%)

ний и позволяет исследовать все слои миометрия [1, 10]. У всех пациенток определяли объем матки, который вычисляли по формуле $V_{\text{матки}}$:

(длина × ширина × высота) × 0,457.

Кроме того, в режиме доплерометрии оценивали скорость кровотока и индекс резистентности (ИР) маточных артерий (МА). Визуализацию МА проводили на уровне перешейка матки до вступления сосуда в миометрий.

Для оценки выраженности болевого синдрома использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ), в соответствии с которой боль интенсивностью от 1 до 3 баллов расценивается как незначительная болезненность, от 4 до 6 — как умеренная боль, от 7 до 10 — боль сильной интенсивности.

Все исследования проводили исходно и через 3 и 6 мес.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст в группах был сопоставим и составил в 1-й группе 31,1±3,8 года (от 24 до 38 лет), во 2-й группе — 29,2±2,6 года (от 23 до 34 лет), в 3-й группе — 29,2±2,2 года (от 24 до 32 лет). Массо-ростовые показатели у обследованных варьировали в довольно широких пределах: масса тела колебалась от 54 до 76 кг, рост — от 160 до 172 см, индекс массы тела — от 21,1 до 29,2 кг/м².

При сборе анамнеза отклонений в менструальной функции выявлено не было, что косвенно указывает на отсутствие эндокринного фактора бесплодия у обследуемых пациенток. Обращает на себя внимание отсутствие существенных колебаний в сроке наступления менархе у обследуемых пациенток, в т. ч. при сравнении со средним возрастом наступления менархе у здоровых женщин в популяции (табл. 1).

При сборе гинекологического анамнеза значимых отличий у пациенток анализируемых групп не выявлено. Так, миома матки с интерстициальным и интерстициально-субсерозным расположением миоматозных узлов размером до 3 см, не требующая оперативного лечения, наблюдалась у 13 (21,7%) пациенток 1-й группы, у 8 (13,3%) пациенток 2-й группы и у 2 (6,7%) пациенток 3-й группы. Хронический двусторонний сальпингоофорит в анамнезе имел место у 5 (8,3%), 2 (3,3%) и 1 (3,3%) женщины соответственно.

Аденомиоз 1-й степени выявлен у 32 (53,3%) пациенток 1-й группы и 37 (61,7%) — 2-й группы, 2-й степени — у 28 (46,7%) и 23 (38,3%) соответственно ($p > 0,05$).

Оценка выраженности боли во время менструации показала, что среднее значение показателя по ВАШ в подгруппе 1А составило 5,0±2,1 (от 1 до 8) балла. У 11 (36,7%) пациенток боли соответствовали сильной степени, у 9 (30%) — умеренной степени, у 10 (33,3%) — незначительной. В подгруппе 1В показатель выраженности боли в сред-

нем составил 4,8±1,9 (2–8) балла. На интенсивные боли при менструации жаловались 8 (26,7%) пациенток, на умеренные боли — 12 (40%), на незначительные — 10 (33,3%).

В подгруппе 2А показатель по ВАШ составил в среднем 4,8±1,8 (от 2 до 8) балла. Интенсивные боли были у 8 (26,7%) пациенток, боли умеренной интенсивности — у 13 (43,3%), незначительные боли — у 9 (30%). В подгруппе 2В средняя оценка по ВАШ составила 4,9±1,8 (от 2 до 8) балла, пациенток с выраженной, умеренной и незначительной болью было 10 (33,3%), 11 (36,7%) и 9 (30%) соответственно.

В 3-й группе оценка боли по ВАШ варьировала от 0 до 5, составив в среднем 1,8±1,3 балла, у 6 (20%) пациенток отсутствовали боли при менструации, у 22 (73,3%) пациенток отмечалась незначительная болезненность, и 2 (6,7%) пациентки жаловались на умеренные боли.

Средний объем матки у пациенток подгруппы 1А был равен 82,1±11,6 см³ (64–105 см³), подгруппы 1В — 80,8±11,5 см³ (64–110 см³), подгруппы 2А — 80,6±11,8 см³ (66–105 см³), подгруппы 2В — 77,4±10,7 см³ (60–96 см³), 3-й группы — 42,3±4,9 см³ (33–52 см³). Объем матки пациенток с аденомиозом был достоверно больше, чем у женщин контрольной группы ($p < 0,05$).

В ходе исследования мы попытались установить корреляционную связь между интенсивностью боли при менструации по шкале ВАШ, степенью распространения аденомиоза и объемом матки. Полученные результаты, свидетельствуют о том, что между данными показателями имеется высокая и очень высокая положительная корреляционная связь (табл. 2).

В нашей работе ультразвуковой метод исследования органов малого таза был дополнен проведением доплерометрии. Ряд авторов утверждают, что при аденомиозе отмечается снижение амплитуды волновых колебаний, повышение сосудистой резистентности, в отличие от пациенток с миомой матки, у которых происходит возрастание скорости кровотока, снижение сосудистой сопротивляемости [1, 11, 12]. Визуализировать маточные артерии удалось в 100% наблюдений. По результатам доплерометрии значения ИР МА у пациенток 1-й и 2-й групп (0,88±0,01) оказались ниже, чем у здоровых женщин (0,90±0,01), однако различия были статистически незначимы.

Некоторые пациентки при достижении эффекта от лечения — при уменьшении клинических проявлений аденомиоза — самостоятельно отказывались от приема диеногеста через 3 мес., остальные продолжали лечение диеногестом еще 3 мес. В целом в течение 6 мес. препарат принимали 11 (36,7%) пациенток из подгруппы 1В и 9 (30%) пациенток из подгруппы 2В.

Оценка интенсивности боли во время менструации в процессе наблюдения показала, что значительные изменения отмечались у пациенток подгрупп 1В и 2В, которые

Таблица 2. Корреляционная связь между интенсивностью боли при менструации по шкале ВАШ, степенью распространения аденомиоза и объемом матки у обследованных пациенток

Группа	Кoeffициент корреляции Спирмена		
	между интенсивностью боли и степенью распространения аденомиоза	между интенсивностью боли и объемом матки	между степенью распространения аденомиоза и объемом матки
1A	0,87**	0,87**	0,98*
1B	0,98*	0,84**	0,86**
2A	0,9**	0,83**	0,89**
2B	0,9**	0,79**	0,87**
3	-	0,08	-

Примечание. ** — высокая корреляционная связь, * — очень высокая корреляционная связь.

Таблица 3. Результаты доплерометрии в динамике наблюдения

Группа	ИР МА		
	исходно	через 3 мес.	через 6 мес.
1A	0,88±0,01	0,88±0,01	-
1B	0,88±0,01	0,87±0,01*	0,86±0,01*
2A	0,88±0,01	0,88±0,01	-
2B	0,89±0,01	0,89±0,01*	0,87±0,01*,**
3	0,90±0,01	0,90±0,01	-

Примечание. Статистическая значимость различий при $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона): * — по сравнению с исходным показателем, ** — по сравнению с показателем через 3 мес.

получали гормональное лечение. Так, через 3 мес. приема диеногеста в подгруппе 1B незначительные боли были отмечены у 17 (56,7%) пациенток, умеренные боли — у 13 (43,3%). Через 6 мес. лечения у этих пациенток боли отсутствовали или были незначительными. Средняя оценка по ВАШ через 3 мес. лечения в данной подгруппе составила $3,0 \pm 1,7$ (от 0 до 6) балла ($p < 0,05$), через 6 мес. — $1,4 \pm 1,2$ (от 0 до 3) балла, статистически значимо ($p < 0,05$) отличаясь от исходных значений.

В подгруппе 2B через 3 мес. приема диеногеста незначительные боли испытывали 18 (60%) пациенток, умеренные боли — 12 (40%). По прошествии 6 мес. боли отсутствовали или были незначительными. Среднее значение показателя по ВАШ в указанные сроки составило $3,2 \pm 1,7$ (от 0 до 6) балла и $1,7 \pm 1,1$ (от 0 до 3) балла соответственно ($p < 0,05$ на обоих сроках по сравнению с исходными значениями).

Через 3 мес. наблюдений всем пациенткам проводили УЗИ органов малого таза в целях динамического наблюдения за объемом матки и исключения объемных образований яичников. Значимых отличий в изменении объема матки у пациенток выявлено не было, исключение составили пациентки подгрупп 1B и 2B, получавшие лечение диеногестом.

Средний объем матки у пациенток подгруппы 1B через 3 мес. был равен $70,8 \pm 9,4$ см³ и колебался от 56 до 87 см³, у пациенток подгруппы 2B — $67,4 \pm 9,6$ см³ (от 52 до 87 см³).

При сравнительном анализе результатов УЗИ органов малого таза обращает на себя внимание тот факт, что через 3 мес. приема диеногеста объем матки уменьшился, но не существенно ($p > 0,05$). Спустя 6 мес. лечения у пациенток подгруппы 2B объем матки также уменьшился ($p > 0,05$), у пациенток подгруппы 1B отмечалось некоторое увеличение объема матки, но данные изменения наблюдаются в том случае, если проводить сравнительный анализ с результатами всех пациенток подгруппы 1B. Если сравнивать изменения объема матки только у тех пациенток подгрупп 1B и 2B, которые получали диеногест в течение 6 мес., то видно, что объем матки постепенно уменьшался в обеих группах с каждым последующим измерением. Так, средний объем матки у 11 (36,7%) пациенток подгруппы 1B, которые принимали диеногест в течение 6 мес., до лечения был равен $85,7 \pm 14,1$ см³ ($64-110$ см³), через 3 мес. — $75,0 \pm 11,9$ см³ ($58-87$ см³), через 6 мес. — $74,5 \pm 6,4$ см³ ($62-86$ см³).

У 9 (30%) пациенток подгруппы 2B, которые также получали диеногест в течение 6 мес., данный показатель на соответствующих сроках составил $81,8 \pm 11,3$ см³ ($64-96$ см³), $72,3 \pm 9,7$ см³ ($64-87$ см³) и $65,9 \pm 11,1$ см³ ($52-80$ см³). При этом, применяя непараметрические методы статистической обработки к малой выборке пациенток, которые в течение 6 мес. принимали диеногест, констатировали статистически значимое уменьшение объема матки в подгруппах 1B и 2B через 3 мес. и через 6 мес. по сравнению с предыдущими и исходными показателями ($p < 0,05$).

Допплерометрию с целью определения возможных изменений васкуляризации миометрия проводили через 3 мес. всем пациенткам, через 6 мес. — только тем, которые продолжили принимать диеногест (табл. 3). Сравнительный анализ с использованием непараметрических методов статистической обработки показал, что статистически значимые различия значений ИР МА определялись только в подгруппах пациенток, принимавших диеногест.

При этом в подгруппе 1B показатель ИР МА на сроках наблюдения статистически значимо отличался только по сравнению с исходными значениями, а в подгруппе 2B выявлены достоверные различия и между показателями, полученными через 3 и 6 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе настоящего исследования данные позволяют заключить, что прием диеногеста в дозе 2 мг пациентками с аденомиозом и синдромом хронической тазовой боли позволяет уменьшить интенсивность боли через 3 мес. почти в 1,5 раза, а через 6 мес. — почти в 3 раза. Таким образом, данный метод лечения можно рассматривать как метод выбора у пациенток с выраженным болевым синдромом.

Литература

1. Тухбатуллин М.Г., Ахунова Г.Р., Ахунова Р.Р. Эхография в диагностике аденомиоза. Практическая медицина. 2015;1:32–36. [Tukhatullin M.G., Akhunova G.R., Akhunova R.R. Echography in the diagnosis of adenomyosis. Practical medicine. 2015;1:32–36 (in Russ.).]
2. Ярмолинская М.И., Флорова М.С. Возможности терапии диеногестом 2 мг у больных наружным генитальным эндометриозом. Проблемы репродукции. 2017;23(1):70–79. [Iarmolinskaia M.I., Florova M.S. The possibility of treatment with dienogest 2 mg in patients with genital endometriosis. Russian Journal of Human Reproduction. 2017;23(1):70–79 (in Russ.).] DOI: 10.17116/repro201723170-79.
3. Доброхотова Ю.Э., Бондаренко К.Р., Дворников А.С. Современные представления о воспалительных заболеваниях органов малого таза: обзор литературы. Гинекология. 2016;18(3):4–8. [Dobrokhotova Yu.E., Bondarenko K.R., Dvornikov A.S. Current view on pelvic inflammatory diseases: a literature review. Gynecology. 2016;18(3):4–8 (in Russ.).]

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



XIII Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского

«Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы»

24–26 мая 2021 года

Гостиница «Рэдиссон Славянская», Москва, Площадь Европы, д. 2 (проезд до ст. метро «Киевская»)

Соорганизаторы

- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей
- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
- Национальное научное общество инфекционистов
- Всероссийское научно-практическое общество эпидемиологов, микробиологов и паразитологов
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов
- Федерация педиатров стран СНГ

Технический организатор

ООО «Медицинское Маркетинговое Агентство»

Научная программа

- Эпидемиологический надзор за инфекционными и паразитарными болезнями
- Фундаментальные исследования в области эпидемиологии и инфекционной патологии
- Демографическая и социально-экономическая оценка инфекционных болезней. Заболеваемость и смертность от инфекционных болезней
- Новое в изучении возбудителей и патогенеза инфекционных заболеваний
- Актуальные вопросы инфекционных болезней детей и взрослых
- Новые и возвращающиеся инфекции
- Диагностика инфекционных болезней: лабораторная, клиническая, эпидемиологическая
- Интенсивная терапия и реанимация инфекционных больных
- Инфекционные болезни и коморбидность. Сочетанные инфекции
- Противовирусная и антибактериальная терапия
- Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи. Заболеваемость инфекционными болезнями медицинского персонала
- Иммунопрофилактика инфекционных болезней
- Роль общественных организаций и СМИ в борьбе с инфекционными болезнями

Для участия в научной программе Конгресса необходимо **до 1 апреля 2021 г.** направить заявку в Оргкомитет на сайте www.congress-infection.ru.

Члены Национального научного общества инфекционистов имеют преимущественное право на участие в научной программе Конгресса.

Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а

Телефон/факс: +7 (925) 518-4791

E-mail: congress-infection@pcr.ru

Усенко Денис Валериевич

Регистрация участников

Для участия в работе Конгресса необходимо пройти предварительную электронную регистрацию на сайте www.congress-infection.ru (подробная информация о вариантах регистрации размещена на сайте).

Для зарегистрированных участников будет предусмотрена возможность очного и дистанционного посещения образовательных мероприятий, проводимых в рамках Конгресса и запланированных к аккредитации в системе непрерывного медицинского образования Минздрава РФ.

Тезисы

Для публикации тезисов необходимо оплатить 500 рублей на расчетный счет ООО «Медицинское Маркетинговое Агентство». Оплаченные тезисы должны быть высланы через сайт www.congress-infection.ru не позднее **1 апреля 2021 г.** (правила оформления тезисов размещены на сайте). Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются. Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Тезисы не редактируются. Реквизиты для оплаты публикации тезисов представлены на сайте www.congress-infection.ru

Возможна оплата с помощью банковских карт на сайте Конгресса.

Конкурс молодых ученых

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо до **1 апреля 2021 г.** прислать по почте или e-mail в конкурсную комиссию заявку на участие и резюме работы (оформление см. на www.congress-infection.ru).

Постерная сессия принятых работ пройдет в фойе гостиницы «Рэдиссон Славянская» 24–26 мая 2021 г. Постеры размером 120 см (горизонталь) x 80 см (вертикаль) должны быть выставлены авторами на стендах 24 мая с 10.00 до 14.00. Подведение итогов конкурса состоится 26 мая 2021 года.

Выставка

В рамках работы Конгресса пройдет выставка производителей фармацевтических препаратов, вакцин, иммуноглобулинов, средств диагностики и лабораторного оборудования, продуктов лечебного питания, биологически активных и пищевых добавок и др.

Гостиница

По желанию участников для них могут быть забронированы места в гостинице «Рэдиссон Славянская». Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос.

www.congress-infection.ru

Дополнительная информация

Регистрация участников и тезисы

Тел./факс: (495) 139-8070, (968) 916-9537; e-mail: infection@mm-agency.ru

Участие коммерческих компаний в выставке и научной программе

Захаров Сергей Валентинович. E-mail: zsv@mm-agency.ru. Телефон: +7 (925) 839 -63-97

Макарова Татьяна Владимировна. E-mail: mtv@mm-agency.ru. Телефон: +7 (495) 517-7055

Усенко Денис Валериевич. E-mail: congress-infection@pcr.ru. Телефон: +7 (925) 518-4791

Технический организатор



Генеральный
информационный спонсор



www.phdynasty.ru

Работа в ночную смену и гипераммониемия у врачей

Профессор Е.Ю. Плотникова¹, О.А. Воросова², к.м.н. Е.Н. Баранова^{1,2}, М.С. Карягина², к.м.н. К.А. Краснов^{1,2}, к.м.н. М.А. Синьков³

¹ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово

²ГАУЗ ККБСМП, Кемерово

³ФГБУ «НИИ КПССЗ» СО РАН, Кемерово

РЕЗЮМЕ

Введение: хроническое нарушение циркадного ритма сна связано со множеством рисков для здоровья, включая нарушение сна, желудочно-кишечные расстройства и сердечно-сосудистые заболевания. Кроме того, нарушение сна и недосыпание увеличивают заболеваемость деменцией. Патфизиологические механизмы нецирротической гипераммониемической энцефалопатии являются многофакторными и малоизученными.

Цель исследования: оценить степень астении и когнитивных нарушений, уровень аммониемии, а также изучить влияние L-орнитин-L-аспартата (LOLA) при гипераммониемии у часто дежурящих медицинских работников городской больницы скорой помощи.

Материал и методы: под наблюдением находился 31 врач терапевтического и хирургического профиля в возрасте от 22 до 45 лет. Все врачи работали в дневную смену и имели 8–12 ночных дежурств в месяц. Участвующим в клиническом наблюдении до и после дежурства исследовали аммониемию и предлагали заполнить тесты связи чисел и субъективной шкалы оценки астении. Восемь врачей с самыми высокими показателями содержания аммиака в течение следующего дежурства принимали 3 саше LOLA, после дежурства у них снова исследовали уровень аммиака крови и предлагали заполнить тесты в динамике.

Результаты исследования: исходно почти у всех врачей (n=31) был повышен уровень аммиака в капиллярной крови в среднем до 107,19±43,72 мкг/дл и увеличивался после дежурства в среднем до 133,81±69,60 мкг/дл (p=0,047). Выраженность астении при этом выросла с 37,48±12,81 балла до 47,16±15,33 балла (p=0,0015). На фоне приема LOLA (n=8) констатировали снижение содержания аммиака с 181,00±57,7 мкг/дл до 129,37±61,1 мкг/дл (p=0,0000924). Незначительное увеличение выраженности астении при этом было статистически незначимым (p=0,026).

Заключение: рекомендуем работающим с увеличенным количеством рабочего времени, ночным графиком работы, усталостью и астенией контролировать уровень аммониемии, а при его повышении снижать медикаментозно до нормального.

Ключевые слова: работа в ночную смену, астения, нарушение циркадных ритмов, деменция, гипераммониемия, L-орнитин-L-аспартат.

Для цитирования: Плотникова Е.Ю., Воросова О.А., Баранова Е.Н. и др. Работа в ночную смену и гипераммониемия у врачей. РМЖ. 2021;4:49–52.

ABSTRACT

Night shift and hyperammonemia in doctors

E.Yu. Plotnikova¹, O.A. Vorosova², E.N. Baranova^{1,2}, M.S. Karyagina², K.A. Krasnov^{1,2}, M.A. Sinkov³

¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo

²Kemerovo Clinical Emergency Hospital, Kemerovo

³Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

Background: chronic circadian rhythm sleep disorder is associated with a variety of health risks, including sleep and gastrointestinal disorders, and cardiovascular diseases. Besides, lack of sleep and sleep disorders increase the incidence of dementia. Pathophysiological mechanisms of non-cirrhotic hyperammonemic encephalopathy are multifactorial and poorly understood.

Aim: to assess the degree of asthenia and cognitive impairment, ammonia level, and study the L-ornithine-L-aspartate (LOLA) effect in hyperammonemia in duty medical officers of the city emergency hospital.

Patients and Methods: 31 doctors of therapeutic and surgical profile aged from 22 to 45 years were under the follow-up. All doctors worked in the day shift and had 8–12-night shifts per month. Subjects in the clinical follow-up were examined for ammonia level before and after duty. After, they were asked to complete the Number Connecting Test and Subjective Scale of Asthenia. Eight doctors with the highest levels of ammonia during the next duty took 3 LOLA sachets. After the duty, these subjects were again examined the ammonia level in their blood and offered to complete tests in dynamics.

Results: initially, almost all doctors (n=31) had an increased level of ammonia in capillary blood to an average of 107.19±43.72 µg/dL and increased after the duty to an average of 133.81±69.60 µg/dL (p=0.047). Asthenia severity increased from 37.48±12.81 points to 47.16±15.33 points (p=0.0015). During LOLA intake (n=8), the ammonia level decreased from 181.00±57.7 µg/dL to 129.37±61.1 µg/dL (p=0.0000924). A slight increase in the asthenia severity was statistically insignificant (p=0.026).

Conclusion: we recommend that those medical officers who have increased working hours, night shift, fatigue and asthenia, should monitor the level of ammonia. Thus, if it increases, it shall be reduced to normal value with medication.

Keywords: night shift, asthenia, circadian rhythm disorder, dementia, hyperammonemia, L-ornithine-L-aspartate.

For citation: Plotnikova E.Yu., Vorosova O.A., Baranova E.N. et al. Night shift and hyperammonemia in doctors. RMJ. 2021;4:49–52.

Что общего у промышленных инцидентов в Бхопале, Чернобыле и Три-Майл-Айленде? Все это произошло ночью (случайная находка в Интернете)

ВВЕДЕНИЕ

Медицина доступна пациентам круглосуточно, без выходных, и врачи постоянно работают много часов днем и ночью. При судебно-медицинской оценке ошибка переутомленного и уставшего врача все еще остается ошибкой. Истощение и усталость — не защита от неправильного принятия решений. Многие исследования человеческой работоспособности и умственных возможностей показали значительные спады между 22:00 и 06:00, а риск травм в ночную смену на 30% выше, чем в утреннюю. Усталость при работе в течение 20–25 ч без сна и без отдыха в течение дня перед началом смены снижает психомоторные характеристики до состояния человека с концентрацией алкоголя в крови 0,1% [1]. Ночная работа требует от врачей бодрствования и бдительности в тот период, когда они физиологически запрограммированы на сон.

Хорошо известно, что усталость снижает работоспособность [2]. Усталость — это риск возникновения проблем со здоровьем для врачей, работающих в ночное время, особенно с учетом того, что метаболизм и бдительность самые низкие между 03:00 и 05:00. Переход с ночных смен на дневные, а также продолжительность смены (ночной или дневной) также могут способствовать утомлению. Известно, что недостаток сна снижает способность рассуждать и концентрировать внимание. Даже после окончания ночной смены остаются негативные последствия усталости, включая снижение способности принимать решения и нарушение памяти. В ночную смену человек обычно работает против своих внутренних биологических часов, может страдать от сонливости, вызванной рассинхронизацией внутренних циркадных ритмов и нарушением режима сна и бодрствования.

Основная причина нарушений при сменной работе — снижение количества и качества сна. Многие биологические функции, помимо сна, регулируются циркадными ритмами, и их характеристики могут различаться у разных людей. Циркадные предпочтения определяются внутренними факторами (например, генетическими особенностями, уровнем кортизола и мелатонина) и факторами окружающей среды (например, социальными привычками, циклом света/темноты, временем года) [3]. У людей циркадная система состоит из нескольких осцилляторов, распределенных по всему организму, и центрального водителя ритма в супрахиазматическом ядре гипоталамуса, который координирует всю систему. Хроническое нарушение циркадного ритма связано со множеством рисков для здоровья, включая нарушение сна, желудочно-кишечные расстройства и сердечно-сосудистые заболевания [4, 5]. Такие риски для здоровья часто усугубляются снижением уровня активности [6]. Частичная депривация сна нарушает деятельность ЦНС — от основных функций регуляции аппетита и температуры до более важных когнитивных функций, негативно сказывается на бдительности и скорости реакций [7]. Более того, медики, работающие в ночную смену, часто жалуются на повышенную утомляемость [8]. Это ассоциируется с увеличением числа непреднамеренных происшествий, таких как производственные травмы, и повышенным риском для здоровья как медицинских работников, так и пациентов [9].

Есть сообщения о взаимосвязи между ограничением/лишением сна, способностью генерировать мышечную силу и усталостью [10], снижением субмаксимальной и максимальной мышечной силы после недосыпания [11, 12]. Группа итальянских исследователей выявила нарушение нервно-мышечной функции у медицинских работников независимо от их графика ночных дежурств. Нервно-мышечные изменения, а именно снижение максимального уровня мышечной активации, выходной силы мышц-сгибателей пальцев, раннее и выраженное проявление миоэлектрической усталости и низкая мышечная мелкая моторика, регистрировались на фоне уменьшения количества сна и ухудшения его качества. Интересно, что процентное снижение максимальной активации и силы мышц коррелировало с параметрами сна, описывающими общее время сна и его качество [13].

Ряд исследований выявили связь между недосыпанием и патологическими признаками болезни Альцгеймера, для которой пожилой возраст и наличие аллели апополипротеина E ε4 являются одними из самых сильных факторов риска [13]. Американское поперечное исследование показало, что взрослые, сообщавшие об уменьшении продолжительности сна, имели более высокие концентрации амилоида β в головном мозге [14]. Кроме того, нарушение сна и его недостаток были связаны с увеличением заболеваемости деменцией [15, 16]. Датское когортное исследование с участием 28 731 медсестры, которое изучало влияние сменной работы на смертность от конкретных причин, показало высокую корреляцию чередования дневной, вечерней или ночной смены со смертностью от болезни Альцгеймера и деменции, а также повышенную смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета [17]. Результаты шведского исследования по изучению связи между сменной работой и случайной деменцией в двух популяционных когортах из Шведского реестра близнецов (STR), включающего 36 536 человек, показало, что сменная работа, в т. ч. ночная, в среднем возрасте была в значительной степени связана с увеличением заболеваемости деменцией в более позднем возрасте. Кроме того, повышенный риск деменции коррелировал с длительным стажем сменной работы [18].

«Аммиак, одновременно и свидетель, и актер, сам является причиной утомления», — подчеркивал профессор P. Vanuxem [19]. Исходя из вышенаписанного, мы сформулировали гипотезу, что у медицинских работников, которые часто дежурят, на фоне переутомления, астении и мышечных изменений может возникнуть гипераммониемия.

Гипераммониемия формируется под воздействием различных факторов, ее наиболее распространенные причины связаны с нарушениями работы печени. Этиология ее сложна, и исследователи продолжают изучать этот феномен. Патобиологические механизмы нецирротической гипераммониемической энцефалопатии также являются многофакторными. Несмотря на редкость диагноза, эта патология заслуживает изучения [20]. Русский ученый профессор И.П. Павлов с коллегами впервые описали связь между аммиаком и печеночной энцефалопатией еще в 1893 г., но подробное исследование изменений биохимии аммиа-

ка при болезнях печени началось в 1950-х годах [21, 22]. Несмотря на многочисленные исследования, многогранная патофизиология гипераммониемии, в т. ч. роль аммиака, остается недостаточно понятной и сегодня [23, 24].

Гипераммониемия считается основной причиной снижения уровня аминокислот с разветвленной цепью — валина, лейцина и изолейцина. В исследовании M. Holecsek et al. [25] изучали влияние аммиака на уровень аминокислот с разветвленной цепью и белковый обмен в различных типах скелетных мышц. Аммиак также вызывал значительное увеличение концентрации глутамина в скелетных мышцах. Гипераммониемия непосредственно влияла на метаболизм аминокислот с разветвленной цепью в скелетных мышцах, что приводило к снижению их уровня во внеклеточной жидкости. Эффект был связан с активированием синтеза глутамина, увеличением окисления аминокислот с разветвленной цепью и снижением их содержания в мышцах. Влияние аммиака было более выраженным в мышцах с высоким содержанием белых волокон, которые выполняют быструю и высокоинтенсивную работу.

Недавние исследования выявили еще несколько механизмов формирования саркопении вследствие гипераммониемии. Скелетные мышцы становятся основным органом метаболизма аммиака, что приводит к истощению субстратов данного метаболизма и снижению мышечной массы [26]. Миостатин является мощным ингибитором аутокринного роста производства миоцитов, он ингибирует рост мышц и уменьшает мышечную массу при гипераммониемии [27]. Гипераммониемия индуцирует аутофагию, посредством которой поврежденные белки расщепляются или перерабатываются для поддержания клеточной функции [28]. J. McDaniel et al. [29] представили непосредственные доказательства того, что гипераммониемия снижает силу скелетных мышц и усиливает мышечное утомление, приводя к выраженной мышечной дисфункции. Относительная значимость каждого из этих новых механизмов функциональных и органических нарушений мышечной системы при гипераммониемии пока не ясна. Однако совокупные данные подчеркивают необходимость выявления и минимизации влияния аммиака не только на когнитивные функции, но и на профилактику и лечение саркопении и мышечной дисфункции [30]. Эти механизмы изучались у пациентов с циррозом печени, но гипераммониемия, особенно латентная, может возникнуть у людей и без серьезной патологии печени. Длительная минимальная гипераммониемия может быть связана с нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Альцгеймера или болезнь Паркинсона [31]. Поэтому поддержание низких уровней содержания аммиака в крови будет важно не только для лечения гипераммониемии, но также для предотвращения или замедления развития нейродегенеративных заболеваний.

Цель исследования: оценить степень астении и когнитивных нарушений, уровень аммониемии, а также изучить влияние L-орнитина-L-аспартата (LOLA) при гипераммониемии у часто дежурящих медицинских работников городской больницы скорой помощи.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находился 31 врач (12 женщин и 19 мужчин) терапевтического и хирургического профиля в возрасте от 22 до 45 лет (средний возраст $32,29 \pm 6,11$ года), без вредных привычек. Индекс массы тела

составил $25,27 \pm 3,93$ кг/м². Все врачи работали в дневную смену и имели 8–12 ночных дежурств в месяц. В исследование не включали лиц с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения, эндокринной системы, онкологическими заболеваниями.

У всех врачей до и после дежурства исследовали аммониемию экспресс-методом (PocketChem BA PA-4140: норма аммиака в крови 15–45 мкг/дл), предлагали пройти тест связи чисел и заполнить субъективную шкалу оценки астении (MFI-20), в которой в норме общее количество баллов не должно превышать 20–30 [32].

Восемь врачей, имевших самые высокие значения аммиака в крови, в течение следующего дежурства принимали 3 саше LOLA (Гепа-Мерц, «Мерц Фарма ГмБХ и Ко. КГаА», Германия), после дежурства у них снова исследовали уровень аммиака крови, и они вновь проходили тест и заполняли шкалу MFI-20.

Обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0. Количественные показатели представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, качественные — в виде частот (процентов). При анализе средних значений количественных показателей в группах оценивали соответствие фактического распределения показателя нормальному распределению с помощью критерия Пирсона. Для оценки различий количественных показателей использовали параметрические критерии: при двух группах сравнения — t-критерий Стьюдента. Анализ различий частот в сравниваемых группах проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. При количестве наблюдений менее 10 в какой-либо ячейке таблицы сопряженности применяли критерий Йетса. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы был принят равным 0,05.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в редакции 2000 г. с разъяснениями, данными на Генеральной ассамблее ВМА, Токио, 2004), правилами качественной клинической практики Международной конференции по гармонизации (ICH GCP), этическими принципами, изложенными в Директиве Европейского союза 2001/20/ЕС и требованиями национального российского законодательства. Протокол исследования одобрен комитетом по этике ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России. Все врачи подписали информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В данных врачей разного профиля (хирурги и терапевты), а также женщин и мужчин статистически значимых различий не выявлено, поэтому при статистической обработке материала отдельные подгруппы не выделяли.

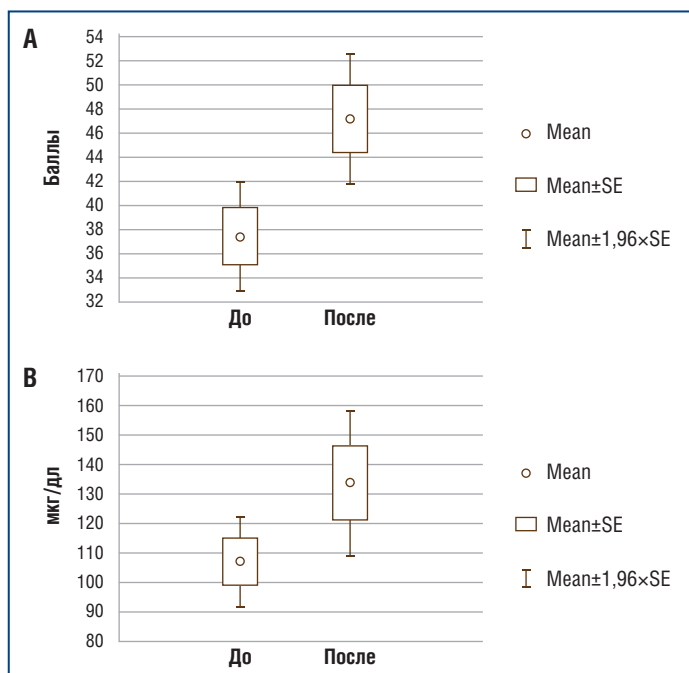
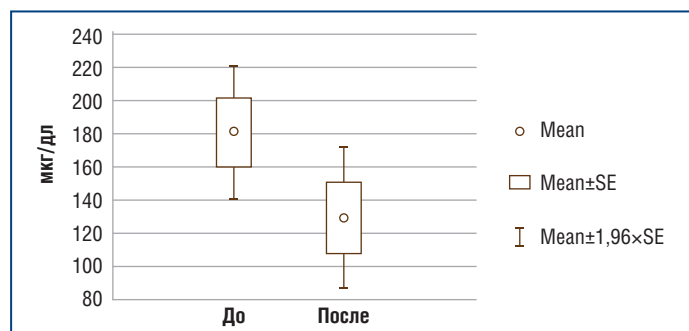
При измерении аммониемии до дежурного дня (утром натощак) обратило на себя внимание то, что почти у всех врачей был повышен уровень аммиака в капиллярной крови. Все доктора, кроме работы днем (часто более 8 ч), еще дежурили 2–3 раза в неделю, поэтому у них не было возможности полноценно отдохнуть и восстановиться, следствием чего, вероятно, стала гипераммониемия. Такая же ситуация наблюдалась и с результатами тестирования по шкале астении MFI-20: полученные данные указывали на наличие астении у подавляющего большинства участников наблюдения.

Таблица 1. Результаты обследования часто дежурящих врачей до и после дежурства (n=31)

Показатель	До дежурства	После дежурства	p
Астения, баллов	37,48±12,81	47,16±15,33	0,0015
Аммиак крови, мкг/дл	107,19±43,72	133,81±69,60	0,047
Тест чисел, баллов	38,03±17,00	36,81±15,56	0,5553

Таблица 2. Результаты обследования часто дежурящих врачей до и после дежурства на фоне приема LOLA (n=8)

Показатель	До дежурства	После дежурства	p
Астения, баллов	37,37±7,07	41,87±12,7	0,26
Аммиак крови, мкг/дл	181,00±57,7	129,37±61,1	0,0000924
Тест чисел, баллов	40,62±12,7	40,00±14,08	0,87

**Рис. 1.** Уровень астении по шкале MFI-20 (А) и аммониемии (В) у врачей до и после ночного дежурства**Рис. 2.** Уровень аммониемии у врачей до и после ночного дежурства на фоне приема LOLA

Как видно из таблицы 1 и рисунка 1, выраженность гипераммониемии после дежурства весьма различалась. Мы отметили тенденцию: чем выше ИМТ (причем у мужчин за счет мышечной массы), тем выше аммониемия. Например, у врача 26 лет с ИМТ 31,2 кг/м² уровень аммиака в крови был более 400 мкг/дл и до, и после дежурства, уровень астении — 30 баллов до дежурства и 38 — после, а тест связи чисел он заполнял за 26 с без динамики. Пока мы не можем объяснить данный феномен.

Врачи, которые принимали LOLA в течение следующего дежурства, продемонстрировали показатели, которые представлены в таблице 2 и на рисунке 2.

Таким образом, мы получили статистически значимые различия по уровню аммониемии у врачей, работающих в дневную смену, ночную смену и далее опять в дневную (34–36 ч) без отдыха на фоне приема LOLA 9 г в 3 приема.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сложный график работы медиков по разным причинам — дефицит кадров, желание больше заработать и т. п. — приводит к серьезным нарушениям здоровья. Такая работа обуславливает нарушение циркадных ритмов, ускоряет развитие различных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые, сахарный диабет, деменция, приводит к ранней смерти. При этом у этих медиков ни-

когда не исследовался в динамике на фоне работы уровень аммониемии.

Гипераммониемия, даже минимальная, при длительном течении наносит организму серьезный вред, в первую очередь на уровне головного мозга, приводя к серьезным когнитивным и двигательным нарушениям, раннему формированию деменции и болезни Альцгеймера [32]. Гипотетически мы можем предположить, что во время принудительного бодрствования возникает повышенная потребность в нейротрансмиттерах, отвечающих за этот процесс, — глутамине и глутамате, которые напрямую связаны с эндогенным аммиаком. Однако в имеющейся литературе прямого подтверждения этой гипотезе мы не нашли.

В настоящем клиническом наблюдении мы впервые обнаружили повышенный уровень аммиака в крови у врачей различных специальностей, которые работают ежедневно и дежурят до 2–3 раз в неделю, продолжительность их работы может составлять 68–82 ч в неделю, включая ночные 16–24 ч. Полноценно адаптироваться к такому графику работы невозможно. LOLA — одно из средств, которое способствует эффективному снижению уровня аммиака крови в сложившейся ситуации [33]. В России более 20 лет представлен на фармацевтическом рынке препарат Гепта-Мерц в инфузионной и пероральной формах. Саше Гепта-Мерц — очень удобная форма для профилактики и лечения гипераммониемии как у пациентов с заболеваниями печени, так и в случаях непеченочных форм повышения содержания аммиака в крови. Мы рекомендуем всем людям, профессия которых связана с нарушением циркадных ритмов и продолжительным рабочим временем, ночными сменами, усталостью и астенией, контролировать уровень аммониемии и снижать его медикаментозно до нормального.

Благодарность

Редакция благодарит компанию Merz за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

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

КЛИНИЧЕСКИ ДОКАЗАНО, ЧТО АММИАК МОЖЕТ БЫТЬ ПОВЫШЕН НА ДОЦИРРОТИЧЕСКИХ СТАДИЯХ¹

АММИАК МОЖЕТ НЕГАТИВНО ВЛИЯТЬ НА КЛЕТКИ ПЕЧЕНИ И СТИМУЛИРОВАТЬ РАЗВИТИЕ ФИБРОЗА²

Гепа-Мерц®

УМНЫЙ ПОМОЩНИК ДЛЯ ПЕЧЕНИ



1 СПОСОБСТВУЕТ
ОЧИЩЕНИЮ
ОТ ТОКСИНОВ (АММИАКА)

2 СПОСОБСТВУЕТ
НОРМАЛИЗАЦИИ
«ПЕЧЕНОЧНЫХ» ПРОБ
(АЛТ, АСТ, ГГТП)³

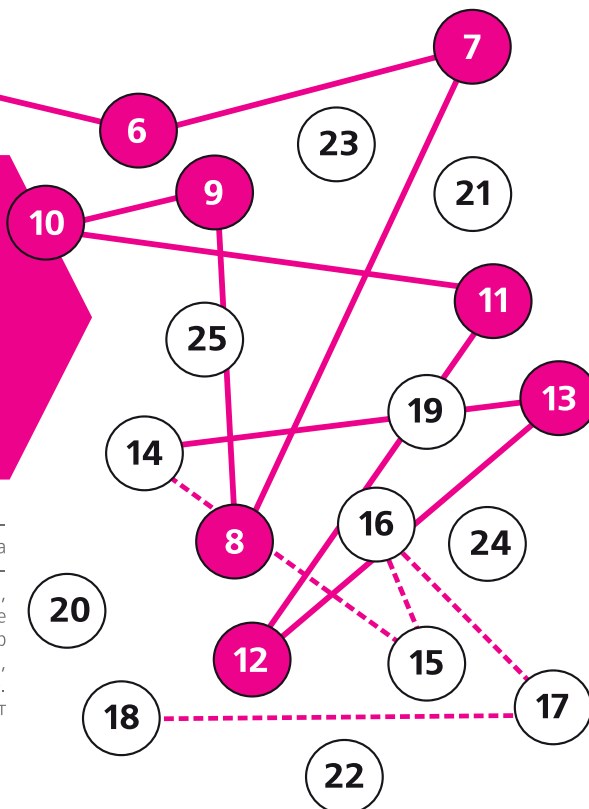
3 МОЖЕТ ПОМОЧЬ
СНИЗИТЬ
ВЫРАЖЕННОСТЬ АСТЕНИЧЕСКОГО
СИНДРОМА

4 СПОСОБСТВУЕТ
УЛУЧШЕНИЮ
ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

Обладает гепатопротекторными свойствами у пациентов с жировой болезнью печени⁴

Для диагностики пациентов используйте Тест связи чисел на сайте www.ТЕСТПЕЧЕНИ.РФ

1 - Е. А. Агеева, С. А. Алексеевко «Опыт применения пероральной формы препарата «L-орнитин-L-аспартат» при гипераммониемии у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии». 2 - R. Jalan, F. De Chiara et al. J. Hepatology 2016 vol.64 p. 823-833. 3 - Grungreiff K., Lambert-Baumann J., Die Medizinische Welt, 2001; 52: 219-226, 4 - Butterworth R. F., Canbay A., Hepatoprotection by L-Ornithine L-Aspartate in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Digestive Disease, 2018 (2 - Р. Джалан, Ф. Де Киара и др. Гепатология 2016 изд. 64, с. 823-833. 3. Грюнграйфф К., Ламберт-Бауманн Й., Медицинский Мир, 2001; 52: 219-226, 4. Баттерворт Р., Канбей А., Гепатопротекция L-Орнитином L-аспартатом в НАЖБП, Болезни органов пищеварения, 2018). ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ. РУ в РФ: П № 015093/01 от 22.03.2007



Диагностический триумвират боли: от понимания — к действию

К.м.н. А.Н. Баринов¹, М.Н. Плужникова²

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

²ИВНД и НФ РАН, Москва

РЕЗЮМЕ

В статье представлена новая диагностическая концепция боли, предполагающая три базовых вида болевых синдромов: ноцицептивные, невропатические и ноципластические. Описаны медицинские факторы риска хронизации боли. Подробно освещены вопросы, касающиеся одного из наиболее ярких проявлений нарушений социальной коммуникации при любых болевых синдромах — катастрофизации боли. Современный подход к лечению болевых синдромов подразумевает максимально раннее назначение препаратов независимо от этиологической природы их развития. Представлены особенности лечения каждого из вышеуказанных видов боли, подразумевающие применение разных групп препаратов, направленных на различные механизмы ноцицепции и антиноцицепции. Особое внимание уделено отдельным способам нелекарственной терапии, которые могут применяться при любом виде боли. Описаны современные методы кратковременных психологических интервенций, позволяющие повысить эффективность проводимого лечения: гипнотерапия и когнитивно-поведенческая терапия. Понимание типа болевого синдрома и ведущих механизмов развития боли у конкретного пациента позволяет рекомендовать персонализированную терапию, направленную на устранение не только симптомов, но и первопричины заболевания.

Ключевые слова: ноцицептивная боль, невропатическая боль, ноципластическая боль, катастрофизация, кратковременные психологические интервенции, когнитивно-поведенческая терапия, парацетамол, трамадол.

Для цитирования: Баринов А.Н., Плужникова М.Н. Диагностический триумвират боли: от понимания — к действию. РМЖ. 2021;4:54–58.

ABSTRACT

Diagnostic triumvirate of pain: from understanding to action

A.N. Barinov¹, M.N. Pluzhnikova²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

²Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS, Moscow

The article presents a new diagnostic concept of pain, assuming three basic types of pain syndromes: nociceptive, neuropathic and nociplastic. Medical risk factors of chronic pain are described. The article also covers in detail the questions concerning one of the most striking manifestations of social communication disorders in any pain syndromes — the pain catastrophizing. The modern approach to the treatment of pain syndromes implies the earliest possible prescription of drugs, regardless of their development etiological origin. Treatment patterns of each of the above pain types, involving the use of different drug groups aimed at different mechanisms of nociception and antinociception, are presented. Special attention is paid to individual methods of non-drug therapy, which can be used for any pain type. The article describes modern methods of short-term psychological interventions that can improve the treatment efficacy: hypnotherapy and cognitive behavioral therapy. Understanding the pain syndrome type and the leading mechanisms of pain development in a particular patient allows to recommend individual therapy aimed at eliminating not only the symptoms, but also the underlying cause of the disease.

Keywords: nociceptive pain, neuropathic pain, nociplastic pain, catastrophizing, short-term psychological interventions, cognitive behavioral therapy, paracetamol, tramadol.

For citation: Barinov A.N., Pluzhnikova M.N. Diagnostic triumvirate of pain: from understanding to action. RMJ. 2021;4:54–58.

Новое определение боли, разработанное Международной ассоциацией по изучению боли (IASP) в 2020 г.: неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с действительным или потенциальным повреждением тканей или напоминающее его. Согласно данному определению ощущение боли может возникать не только при повреждении тканей, но даже при отсутствии какого-либо повреждения. Новое определение отличается от ранее существовавшего одной фразой: «или напоминающее его». Это дополнение указывает на большую роль памяти в переживании болевого ощущение,

чем предполагалось ранее: определяющим фактором в возникновении ощущения боли является когнитивный компонент, который в значительной степени изменяет восприятие боли, и в этих случаях болевое ощущение и сопровождающее его поведение могут не соответствовать тяжести повреждения. Для лучшего понимания новой концепции феномена боли приводятся дополнительные разъяснения [1]:

- ♦ боль — всегда личный опыт, на который в разной мере влияют биологические, психологические и социальные факторы;

- ♦ боль и ноцицепция — разные феномены, боль не может быть следствием активности лишь в нейронах;
- ♦ концепцию боли люди понимают в связи с жизненным опытом;
- ♦ если человек сообщает, что ощущает боль, к этому нужно относиться с уважением;
- ♦ несмотря на то, что боль обычно играет адаптивную роль, она может негативно влиять на функциональное и психологическое состояние;
- ♦ вербальное описание — лишь одна из нескольких форм выражения боли, и неспособность рассказать о ней не отменяет того, что человек или животное чувствуют боль.

Несмотря на то, что боль является важным защитным и предупреждающим фактором, необходимым для развития и выживания человека в постоянно изменяющихся условиях внешней среды, она, безусловно, снижает качество жизни, социальную и бытовую адаптацию пациентов. Снижение работоспособности, траты на лечение, экономические потери — эти негативные последствия делают проблему хронической боли одной из лидирующих в рейтинге глобальной бремени болезней [2].

В тех случаях, когда после физиологического восстановления поврежденных тканей боль полностью не купируется, предложено (в 2016 г.) констатировать хроническое болевое расстройство, связанное с измененной ноцицепцией, — ноципластическую боль [3].

Установленными медицинскими факторами риска хронизации боли являются: интенсивность и длительность боли, количество источников боли и их распространенность, тяжесть структурных повреждений, неоптимальное лечение, коморбидные заболевания (отягощающие соматический статус пациента), история злоупотребления психоактивными веществами, курение, ожирение и нарушения сна. К социодемографическим факторам хронизации относятся низкий уровень доходов и образования, отсутствие или неудовлетворенность работой, низкий уровень социальной поддержки и сниженная физическая активность. Психологическими факторами риска перехода острой боли в хроническую являются: высокие уровни стресса, тревоги и депрессии, неадекватные стратегии преодоления боли и катастрофизация, а также низкая самооценка [4].

С 2018 г. международное сообщество перешло на новую классификацию боли, включающую три основных типа боли: *ноцицептивную* — связанную с реальным повреждением ткани, *невропатическую* — связанную с повреждением или заболеванием соматосенсорной нервной системы и *ноципластическую* — боль как самостоятельное заболевание, возникающее в связи с измененной ноцицепцией [5]. Необходимо отметить, что термин «ноципластическая боль» заменил понятие «психогенная боль». С какой целью была произведена эта терминологическая замена, по сути, революция в отношении к пациенту с болью? Врач, поставив неверный диагноз «психогенная боль» (чаще — «соматоформное болевое расстройство») недостаточно обследованному пациенту, автоматически становится виновным в оказании услуг, не отвечающих требованиям безопасности (ст. 238 УК РФ), и/или во врачебной халатности (ст. 293 УК РФ), если истинная причина болевого синдрома будет выявлена, например, в другом медучреждении. В этом случае медучреждению, где работает врач, допустивший ошибку, может грозить гражданский иск, а врачу — адми-

нистративная и/или уголовная ответственность. Устанавливая диагноз «ноципластическая боль», доктор не указывает на то, что боль связана с расстройством психики человека, и не ставит пациенту психиатрический диагноз, игнорируя при этом другие возможные причины боли. Диагноз «ноципластическая боль» позволяет как бы взять паузу перед установлением истинной причины болевого синдрома и продолжать диагностический поиск с привлечением психотерапевтов, онкологов, медицинских генетиков и врачей других специальностей. Таким образом, в тех случаях, когда у пациента выраженный болевой синдром наблюдается при отсутствии явного повреждающего фактора и/или длительность болевого синдрома выходит за сроки физиологического восстановления тканей после устранения источника ноцицептивной импульсации, Международная ассоциация по изучению боли (IASP) предлагает использовать новый термин — «ноципластическая боль» [5]. Ноципластическая боль определяется как боль, возникающая в связи с измененной ноцицепцией при отсутствии четких признаков существующего или возможного повреждения ткани, вызывающего активацию периферических ноцицепторов, а также признаков заболевания или повреждения соматосенсорной нервной системы, способных вызвать невропатическую боль. Под измененной ноцицепцией подразумеваются ложноадаптивные (или дезадаптивные) пластические процессы в нервной системе (нейропластические), мышцах (миопластические) и суставах (хондропластические). Вклад каждого из вышеперечисленных компонентов в формирование ноципластической боли варьируется у разных пациентов, что обуславливает особенности ответа на проводимую терапию. Так, например, при хронической боли в спине, вызванной миофасциальным болевым синдромом (МФБС) в мышцах, вовлеченных в патологический процесс, происходит трансформация мышечных волокон с преобладанием мышечных волокон второго типа. В биоптате мышечной ткани обнаруживаются сниженное содержание интактного титина и тенденция к повышению уровня продуктов его деградации, а также сниженное содержание небулина, что может нарушать сократительную функцию скелетных мышц при МФБС и является наиболее ранним структурным изменением в скелетной мышце [6–8]. Следует подчеркнуть, что при хронической боли в спине указанные миопластические изменения в мышцах носят функциональный, потенциально обратимый характер. Это обстоятельство выступает предиктором высокого реабилитационного потенциала при сочетании адекватного обезболивания и ранней двигательной активности (лечебная физкультура, кинезиотерапия, эрготерапия) пациентов с неспецифической болью в спине.

В большинстве современных публикаций, а также в результате наших собственных исследований не установлено четкой взаимосвязи между рентгенологическими или МРТ-признаками дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника и развитием болевого синдрома и функциональных нарушений [6–10]. Это ставит под сомнение целесообразность проведения рентгенографических и МРТ-исследований у пациентов с неспецифической болью в спине при отсутствии у них опасных симптомов («красных флагов»). Нейровизуализация не позволяет дифференцировать причины ноципластической боли в спине, поэтому применение рентгенографического обследования и/или томографии малоинформативно для определения тактики лечения. Тем не менее большинство

пациентов с хронической болью в спине тем или иным способом добиваются проведения нейровизуализации позвоночника, и тогда описание выявленных банальных дегенеративно-дистрофических изменений (гемангиомы, протрузии, унковертебральный артроз, склероз замыкательных пластин тел позвонков и другие признаки так называемого остеохондроза), соответствующих возрастной норме, становится дополнительной психологической травмой для пациента. Заключение рентгенографического и томографического обследования нередко усиливают катастрофизацию и кинезиофобию у пациентов с исходно высоким уровнем тревожности и становятся ятрогенной причиной ухудшения симптоматики, требующей психотерапевтической коррекции [9, 10]. Эти ятрогенные триггеры активируют дезадаптивные стратегии преодоления боли, вызывают ее усиление, активируя нейропластические процессы, ведущие к формированию хронических болевых синдромов, аддикций и аффективных расстройств. Такие нейропластические процессы следует считать дезадаптивными.

Дезадаптивные нейропластические и психические изменения можно условно подразделить на эндогенные (психопластические) и экзогенные (социопластические). Биопсихосоциальная модель боли отводит дезадаптивной социопластичности ведущую роль в хронизации боли: столкновение пациентов с реальными жизненными трудностями может усугублять их психологические расстройства и усиливать восприятие боли и социальную дезадаптацию. Одним из наиболее ярких проявлений нарушений социальной коммуникации при любых болевых синдромах можно считать катастрофизацию боли — психопатологический процесс, который характеризуется дезадаптивной, негативной оценкой определенных симптомов и повышенным вниманием к ним. Катастрофизация является самостоятельным (отдельным от депрессии) феноменом [11]. Считается, что катастрофизация служит связующим звеном между депрессией и болью и опосредует влияние боли на аффективную сферу и наоборот. В катастрофизации выделяют три компонента: постоянное размышление о болевых симптомах, преувеличение тяжести заболевания и ощущение безнадежности.

1. *Постоянное размышление (rumination)* — пациент постоянно думает о каком-либо симптоме. Такое принудительное мышление является следствием активированной через триггеры психотравмы, оно приводит за счет часто повторяющихся негативных эмоций к их заикленности и недостоверной интерпретации происходящего.

Существует четкая взаимосвязь между тем, о чем пациент думает, и тем, как он себя чувствует. Эмоциональное состояние пациента полностью зависит от того, как он смотрит на свое заболевание и как он его воспринимает. Если понимание происходящего адекватно, то и эмоциональное состояние будет в норме. При заикленности на каких-либо симптомах восприятие и эмоциональная реакция искажаются. Таким образом, руминацию и даже некоторые формы депрессивных расстройств можно рассматривать как результат умственных искажений. Выделяют основные когнитивные искажения, лежащие в основе депрессивных состояний [12]:

- ♦ дихотомическое мышление — строится на принципе «все или ничего», включает лишь две категории для оценки событий, а при хроническом болевом синдроме — лишь две крайности в исходе лечения;

- ♦ долженствование — мышление в стиле «я должен». Пациент настраивает себя на успешный исход лечения словами «должен, не должен, обязан, надо», что характеризует его желание не как добровольное, а как принудительное. Неудовлетворительный результат пациент воспринимает как личную неудачу;

- ♦ сверхгенерализация — формулирование обобщающих негативных выводов, выходящих за пределы текущей ситуации. Пациент рассматривает единичное негативное событие как следствие череды неудач;

- ♦ самоклеймение — навешивание на себя и окружающих ярлыков, крайняя форма сверхобобщения. Пациент не готов анализировать свое состояние, ему проще признать себя неудачником, а окружающий его социум — несправедливым;

- ♦ эмоциональное обоснование — убежденность пациента в том, что нечто должно быть правдой только потому, что он так чувствует; он убежден в этом так сильно, что игнорирует и обесценивает рациональное доказательство обратного;

- ♦ успешные выводы — вынесение негативных суждений без подтверждающих фактов;

- ♦ туннельное мышление — сосредоточенность на негативных аспектах происходящего, так что вся реальность представляется безысходной;

- ♦ персонализация — представление о себе как о причине негативного поведения других людей без учета более вероятных объяснений их поведения. Пациент уверен, что его ошибки и физические недостатки находятся в центре внимания окружающих.

Результатом когнитивных искажений является преувеличение значимости одних факторов (негативных) с одновременным преуменьшением значимости других (позитивных) — второй компонент катастрофизации.

II. *Преувеличение (magnification)* — пациент ожидает чего-то плохого, преувеличивая тяжесть заболевания. Переживаемые в данное время негативные эмоции могут с помощью триггеров активировать сходные предшествующие диссоциированные в подсознании аффекты (неразрешенные конфликты из прошлого), тем самым вызывая симптоматику и аффекты (мысли, образы, поведение), пережитые в момент психотравмы. Триггером может быть боль сама по себе: когда поясничный прострел, испытываемый в настоящий момент (например, при неподготовленном движении), активирует память о другом инциденте из прошлого, когда так же сильно была пережита боль (например, при аналогичной симптоматике в ходе обследования была обнаружена грыжа межпозвоночного диска с отрицательным прогнозом и с рекомендацией оперативного лечения). В результате через сложение эмоций страха и боли негативно окрашенные ощущения становятся чрезмерными. В этой ситуации устранение тревоги приводит к уменьшению боли. Для этого пациентам необходимо научить не только распознавать свои эмоции, но и оценивать степень их интенсивности, а также корректировать дезадаптивные убеждения в отношении эмоций, например, убеждение в том, что незначительный дистресс со временем непременно усугубляется, становится непереносимым и приводит к состоянию безнадежности.

III. *Безнадежность (helplessness)* — третий компонент катастрофизации, когда пациент считает сложившуюся ситуацию непреодолимой. Безнадежность бывает следствием множественных психотравм, которые пациент переживал в состоянии беспомощности. В основе такой вы-

ученной беспомощности всегда будет страх. Иногда такая оценка следует из повторяющегося опыта неэффективной терапии, который формирует дезадаптивное поведение, мысли, которые могут быть ошибочно классифицированы как психосоматические расстройства.

Наиболее распространенным в западных странах методом психотерапевтической коррекции в настоящее время является когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) [12] — краткосрочный, структурированный, нацеленный на решение проблемы метод кратковременной психологической интервенции, заключающийся в распознавании и коррекции неправильных, дезадаптирующих мыслей и сознательных убеждений пациентов в особенностях их заболевания. Специалист по КПТ обучает больных и модифицирует их неадекватные представления о своем расстройстве, помогая воспринимать свои проблемы как вполне решаемые, избавляя от чувства безнадежности. Обучение подразумевает объяснение в доступной форме причин возникновения симптомов и убеждение пациентов в отсутствии жизнеугрожающих состояний, устраняя необоснованные страхи и, как следствие, улучшая качество жизни. Недостатком КПТ является медленное достижение результата — для получения и закрепления эффекта часто требуются длительные курсы и десятки сеансов КПТ. Суггестивные методики кратковременных психологических интервенций позволяют достичь результата значительно быстрее, однако метод прямых внушений имеет непродолжительный эффект — создаваемые таким образом новые нейросети неустойчивы, нуждаются в подкреплении многократным повторением (феномен нейронального прунинга), а это возможно лишь в условиях долговременной психологической интервенции. Для этиотропного воздействия на психо- и социопластический компоненты хронической боли оптимально применение методики регрессивной гипнотерапии. В состоянии измененного сознания необходимо выявить путем регрессии по симптому боли первопричину: первичные, вторичные и другие психотравмирующие ситуации, которые привели к формированию болевого синдрома и поддерживающих его форм автоматизированного поведения (например, кинезиофобии). Определенные психотравмы поднимают пласт предыдущих, вызывая эмоциональный резонанс, именно

поэтому пациенты могут неадекватно сильно реагировать на, казалось бы, незначительное событие, так как это событие, являясь психологическим триггером, напоминает предыдущий травматический опыт, открывая тоннель времени и суммируя эмоции настоящего и прошлого. Диссоциированная психологическая травма может вызывать болевой синдром посредством различных психофизиологических механизмов (чаще — опосредованно через мышечный спазм: миофасциальный или миокомпрессионный синдром) в той анатомической области, где уже есть субклиническое изменение функционального состояния периферической или центральной нервной системы, неоптимальный двигательный автоматизм. Психотравма фокусирует бессознательное пациента на определенной анатомической области, активируя хаб коннектома, контролирующий патологическую алгическую систему — нейросети, поддерживающие избыточное возбуждение ноцицептивной системы. Методика регрессивной гипнотерапии позволяет ревидифицировать и дезактуализировать диссоциированные в подсознании отрицательные эмоции, ремоделировать нейроматрикс боли — заменить дезадаптивные нейрональные сети коннектома адаптивными, так как в состоянии измененного сознания нейрональный прунинг активируется. Безусловно, вновь созданные адаптивные нейросети необходимо подкреплять многократными повторениями, что достигается при помощи кинезиотерапии — «домашнего задания» по выполнению лечебной физкультуры, оптимизирующей двигательный стереотип, а также преодолевающей дезадаптивную миопластичность при МФБС.

Болевые синдромы с течением времени претерпевают трансформацию, переходя в генерализованную форму, что отражает пластичность ноцицептивной системы. В связи с этим важно как можно раньше купировать острую боль и вернуть пациента к повседневной активности. Поэтому современный подход к лечению болевых синдромов подразумевает максимально раннее назначение препаратов, воздействующих на патофизиологические механизмы боли независимо от их этиологической природы: при невропатической боли — каналомодуляторов (блокаторов натриевых и/или кальциевых каналов, а также агонистов хлорных каналов нейронов), а при ноцицептивной — ненаркотиче-

ПРОСТОТА КОМБИНАЦИИ



ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ

Эффективен при болевом синдроме средней и высокой интенсивности различной этиологии

Быстрое наступление эффекта.
Длительная анальгезия

Благоприятный профиль безопасности



ских анальгетиков (нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и парацетамола), блокирующих выработку медиаторов воспаления за счет ингибирования фермента циклооксигеназы. Раннее применение анальгетиков не только уменьшает выраженность боли, но и предотвращает ее переход в хроническую форму.

Многообразие лекарственных и нелекарственных методов лечения и широкий выбор фармацевтических способов купирования боли в ряде случаев не обеспечивают полноценного и долговременного обезболивающего эффекта. При недостаточной эффективности лечения ноцицептивной боли с помощью НПВП в сочетании с миорелаксантами и нелекарственными методами требуется переосмысление диагностической концепции в сторону поиска «красных флагов» или невропатического болевого синдрома. При невропатической боли наиболее эффективными препаратами признаны каналомодуляторы (антиконвульсанты) и введение местных анестетиков эпидурально или периневрально. В тех случаях, когда все виды проводимой фармакотерапии оказывались недостаточно результативными, пациентам нередко диагностировали психогенную боль, что с 2018 г. не соответствует международным концепциям диагностики болевых синдромов. Современное понимание механизмов развития боли позволяет назвать резистентную к терапии боль ноципластической и назначить на время углубленного диагностического поиска (с целью исключения метастатической болезни, асептического некроза, инфекционного поражения и т. п.) кратковременный прием слабых опиоидных анальгетиков, таких как трамадол — синтетический опиоидный анальгетик центрального действия, вызывающий гиперполяризацию мембран нейронов головного и спинного мозга, тормозящий проведение болевых импульсов. Трамадол является селективным агонистом мю-опиоидных рецепторов, а также избирательно тормозит обратный захват серотонина. Сродство трамадола к опиоидным рецепторам в 10 раз слабее, чем у кодеина, и в 6000 раз — чем у морфина, но по анальгетическому эффекту трамадол слабее морфина всего в 4–5 раз, что объясняется его серотонинергическим действием. В терапевтических дозах трамадол практически не влияет на гемодинамику и дыхание, незначительно замедляет перистальтику кишечника, не вызывая при этом запоров, оказывает умеренное седативное действие. По сравнению с чистыми агонистами (морфином, промедолом) побочные эффекты оказывает редко. Трамадол имеет высокую (68–100%) биодоступность при различных путях введения, превосходит кодеин по анальгетическому действию и является самым безопасным из всех опиоидов, в комбинации с парацетамолом, обезболивающим средством без увеличения числа побочных эффектов [13].

Эта рациональная комбинация, в состав которой входят 325 мг парацетамола и 37,5 мг трамадола, позволяет достигать качественного обезболивания, анальгетического эффекта, более выраженного, чем при удвоенной дозе каждого из этих препаратов по отдельности, при значительном уменьшении побочных эффектов. Парацетамол и трамадол — эффективные анальгетики, которые обладают отличными друг от друга взаимодополняющими механизмами и фармакотерапевтическими показателями. Для трамадола характерно длительное действие с отсроченным началом, в то время как эффект от парацетамола наступает достаточно быстро. Комбинация парацетамола и трамадола позволяет достичь более выраженного и длительного анальгетического эффекта

в короткие сроки. В открытом рандомизированном перекрестном исследовании биоэквивалентности препаратов Парацетамол + Трамадол Органика (таблетки, покрытые пленочной оболочкой: парацетамол 325 мг + трамадол 37,5 мг) (АО «Органика», Россия) и Залдиара® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой: парацетамол 325 мг + трамадол 37,5 мг) («Грюненталь» ГмбХ, Германия) с участием здоровых добровольцев различий по фармакокинетике и переносимости не выявлено. Изменения средних значений жизненно важных показателей после приема препаратов были схожими в обеих группах, статистически значимых различий между исследуемыми группами не выявлено ($p > 0,05$) [14].

Парацетамол + Трамадол Органика показан при остром и хроническом болевом синдроме средней и сильной интенсивности, в т. ч. при послеоперационном болевом синдроме. При приеме внутрь препарат быстро и почти полностью всасывается из ЖКТ, действие начинается через несколько минут. У препарата отсутствуют гастроинтестинальные побочные эффекты, характерные для НПВП, и он может применяться у больных с гастропатиями, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Разовая доза для взрослых составляет 1–2 таблетки, максимальная суточная доза — 8 таблеток. Применение опиоидных анальгетиков дольше 10 дней не рекомендуется и допустимо лишь при самых интенсивных (> 70 мм по ВАШ) болях в случае неэффективности НПВП и адъювантных анальгетиков в качестве второй ступени обезболивающей терапии, рекомендованной ВОЗ.

Дифференцированный подход в определении источника болевой импульсации помогает уменьшить интенсивность болевого синдрома, повысить приверженность пациента рекомендациям врача по расширению двигательного режима и изменению образа жизни, значительно увеличить физическую активность. Основой успешной персонифицированной терапии болевых синдромов является адекватная диагностика с выявлением преобладающих механизмов развития боли, а также источников болевой импульсации (триггеров), в т. ч. с использованием малоинвазивных методов диагностики — локального введения раствора анестетика в предполагаемый триггер боли. Понимание типа болевого синдрома и ведущих механизмов развития боли у конкретного пациента позволяет рекомендовать персонифицированную терапию, направленную на устранение не только симптомов, но и первопричины заболевания. Таким образом удастся убедить больного в том, что лечение, которое он получает, соответствует его расстройству и ему самому необходимо активнее участвовать в процессе реабилитации.

Благодарность

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

Литература

1. Raja S.N., Carr D.B., Cohen M. et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;10.1097/j.pain.0000000000001939. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001939.
2. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(9995):743–800. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4.
3. Kosek E., Cohen K.M., Baron R. et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain*. 2016;157(7):1382–1386. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000507.

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

Случай успешного лечения мукоормикоза околоносовых пазух перед аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток

К.м.н. О.И. Долгов¹, к.м.н. М.О. Попова¹, профессор С.А. Карпищенко^{1,2}, О.Н. Пинегина¹, Ю.А. Роднева¹, Ю.А. Рогачева¹, И.В. Маркова¹, к.м.н. Ю.Р. Залылов¹, Д.м.н. С.Н. Бондаренко¹, профессор Б.В. Афанасьев¹

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

²ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является современным методом лечения гематологических заболеваний. Проведение ТГСК сопровождается определенными рисками ввиду побочных эффектов цитостатической терапии, периода агранулоцитоза, нарушения клеточного и гуморального иммунитета. Развитие инфекционных осложнений во время противоопухолевой терапии, предшествующей трансплантации, ставит под сомнение не только достижение ремиссии основного заболевания, но и возможность последующего выполнения ТГСК.

В статье описывается случай успешного комбинированного лечения мукоормикоза околоносовых пазух у пациентки с острым миелобластным лейкозом, развившегося на фоне проведения противоопухолевой химиотерапии, которая выполнялась с целью достижения ремиссии основного заболевания перед аллогенной неродственной ТГСК. Подробно описаны клинические проявления заболевания, динамика поражения околоносовых пазух, комбинированная терапия и проведение хирургического вмешательства в условиях цитостатической панцитопении. Представлены рентгенологические и эндоскопические иллюстрации поражения тканей полости носа мукоормикозом, а также результаты микроскопического исследования. Авторы приходят к выводу, что при своевременной диагностике, ранней лекарственной терапии, соответствующей подготовке и хирургическом лечении возможно достижение благоприятного исхода в лечении быстро прогрессирующего жизнеугрожающего осложнения — мукоормикоза околоносовых пазух на фоне цитостатической панцитопении.

Ключевые слова: мукоормикоз, острый лейкоз, противоопухолевая химиотерапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, эндоскопическая ринохирургия, синусит.

Для цитирования: Долгов О.И., Попова М.О., Карпищенко С.А. и др. Случай успешного лечения мукоормикоза околоносовых пазух перед аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. РМЖ. 2021;4:59–62.

ABSTRACT

Case of successful treatment of mucormycosis of the paranasal sinuses before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

O.I. Dolgov¹, M.O. Popova¹, S.A. Karpishchenko^{1,2}, O.N. Pinegina¹, Yu.A. Rodneva¹, Yu.A. Rogacheva¹, I.V. Markova¹, Yu.R. Zalyalov¹, S.N. Bondarenko¹, B.V. Afanasiev¹

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

²Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a modern method of treating hematological diseases. HSCT is accompanied by certain risks due to the cytostatic therapy side effects, agranulocytosis period, and impaired cellular and humoral immunity. The development of infectious complications during anticancer therapy prior to transplantation calls into question not only the achievement of the underlying disease remission, but also the possibility of subsequent HSCT.

The article describes a case of successful combined treatment of mucormycosis of the paranasal sinuses in a female patient with acute myeloid leukemia occurred during anticancer therapy, which was performed in order to achieve the underlying disease remission before allogeneic HSCT from unrelated donors. The article also considers disease clinical manifestations, tendency of the paranasal sinuses' lesions, combination therapy and surgical intervention in conditions of cytostatic pancytopenia. X-ray and endoscopic images of nasal cavity mucormycosis lesions, as well as the results of microscopic examination are presented. The authors conclude that with timely diagnosis, early drug therapy, appropriate preparation and surgical treatment, it is possible to achieve a favorable outcome in the treatment of rapidly progressive life-threatening complication — mucormycosis of the paranasal sinuses in the setting of cytostatic pancytopenia.

Keywords: mucormycosis, acute leukemia, antitumor chemotherapy, hematopoietic stem cell transplantation, endoscopic rhinosurgery, sinusitis.

For citation: Dolgov O.I., Popova M.O., Karpishchenko S.A. et al. Case of successful treatment of mucormycosis of the paranasal sinuses before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. RMJ. 2021;4:59–62.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия наблюдается рост встречаемости грибковых синуситов [1–4]. Это обусловлено существенным увеличением количества пациентов

с факторами риска их развития, среди которых ведущие позиции занимают иммунодефицитные состояния, вызванные длительным использованием глюкокортикоидных и иммуносупрессивных препаратов, онколо-

гические и гематологические заболевания, СПИД, массивная антибактериальная терапия, соматическая патология, в частности сахарный диабет, бронхиальная астма и пр. [5–7].

Различают инвазивные и неинвазивные формы грибковых синуситов. К инвазивным формам относят острый инвазивный грибковый синусит, хронический инвазивный грибковый синусит, хронический гранулематозный инвазивный грибковый синусит. Неинвазивные формы включают в себя аллергический грибковый синусит и грибковое тело (шар) [8]. Отличительной чертой инвазивных грибковых синуситов является наличие деструкции костной стенки околоносовых пазух (ОНП), а также сосудистой инвазии [9]. Развитие той или иной формы во многом зависит от иммунологического состояния макроорганизма. Острые инвазивные грибковые синуситы обычно встречаются у иммунокомпрометированных пациентов, в то время как хронические инвазивные и неинвазивные синуситы характерны для пациентов с нормальным иммунным статусом (иммунокомпетентных) [10, 11].

Особую опасность грибковые синуситы представляют для иммунокомпрометированных пациентов, находящихся в процессе трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [5, 12]. При этом инфекционные осложнения могут возникать как в периоде после трансплантации, так и на этапе проведения противоопухолевой химиотерапии (ПХТ), которая выполняется с целью достижения ремиссии основного заболевания и обеспечения возможности проведения ТГСК [13].

Среди гематологических заболеваний к группе повышенного риска развития инвазивных микозов относятся пациенты с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) в период проведения ПХТ индукции ремиссии [14]. У большинства пациентов с ОМЛ для обеспечения долгосрочной выживаемости программной химиотерапии недостаточно и единственным излечивающим методом терапии является аллогенная ТГСК [15, 16]. Развитие инвазивного микоза на этапе ПХТ может быть препятствием для своевременного проведения ТГСК, но при ранней диагностике и адекватной терапии наличие инвазивного микоза до трансплантации не влияет на долгосрочные результаты [13].

Представляем клиническое наблюдение успешного лечения инвазивного мукормикоза ОНП, возникшего на этапе ПХТ, перед аллогенной ТГСК.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Г., 44 года, находилась на лечении в отделении химиотерапии и трансплантации костного мозга НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с диагнозом «Острый миелоидный лейкоз без созревания» (M1 вариант по франко-американо-британской классификации). Ремиссия ОМЛ не была достигнута в результате стандартного курса ПХТ индукции ремиссии по схеме «7+3» (непрерывное введение цитарабина в течение 7 дней и болюсное введение митоксантрона в течение 3 дней). Для индукции ремиссии была назначена ПХТ «FLAG-Ida» (режим, включающий использование флударабина, цитарабина, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, а также идарубицина), достигнута ремиссия основного заболевания. В соответствии с российскими и международными рекомендациями, с учетом возраста, диагноза, течения заболевания пациентке было показано проведение аллогенной ТГСК от донора в первой ремиссии [17].

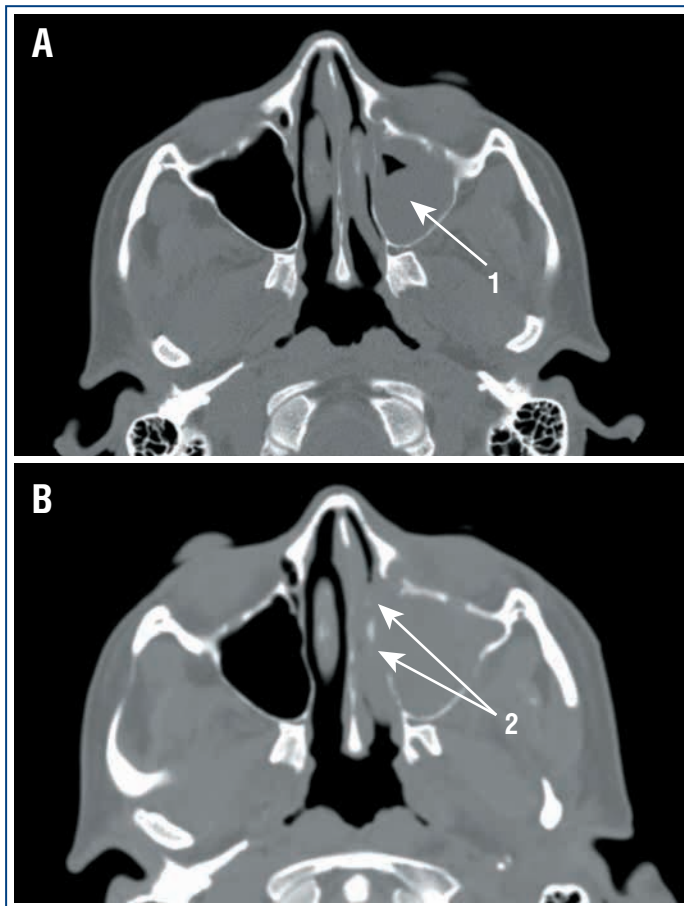


Рис. 1. Компьютерные томограммы пациентки Г., агранулоцитоз, острый верхнечелюстной синусит, осложненный отеком окологлазничной области.

А — КТ от 18.07.2019: субтотальное затемнение левой верхнечелюстной пазухи (1), костные деструктивные изменения не определяются; В — КТ от 29.07.2019: деструкция медиальной стенки левой верхнечелюстной пазухи (2) и ее тотальное затемнение

В российском и международном регистре был инициирован поиск совместимого донора для трансплантации. С целью закрепления и поддержания полученного эффекта пациентке начата стандартная ПХТ консолидации ремиссии с использованием высоких доз цитарабина со 2 июля 2019 г. С начала курса ПХТ у пациентки диагностирован бартолинит, по поводу которого была назначена комбинированная антибактериальная терапия (цефоперазон + сульбактам, ванкомицин). На 15-й день от начала химиотерапии, 9-й день агранулоцитоза и тромбоцитопении 4-й степени, на фоне проводимой антибактериальной терапии развилась нейтропеническая лихорадка, отмечался рост показателя С-реактивного белка до 245 мг/л с единственным клиническим признаком локализованной инфекции — заложенностью носа. На обзорной рентгенограмме обнаружено затемнение верхнечелюстной пазухи. Выполнена пункция левой верхнечелюстной пазухи, по результатам исследования при микроскопии и бактериологического исследования промывных вод возбудителя не обнаружено. Модифицирована антибактериальная терапия (имипенем + циластатин, линезолид, тигециклин) — с временным эффектом. На 17-й день от начала химиотерапии (11-й день агранулоцитоза) возобновились подъемы температуры тела выше 38 °С, появился отек над- и подглазничной области слева.

При компьютерной томографии (КТ) ОНП отмечалось субтотальное затемнение левой верхнечелюстной пазухи без признаков деструкции костных стенок (рис. 1 А).

С учетом группы риска и клинических проявлений, которые могут быть характерны для инвазивного микоза ОНП, пациентке назначена противогрибковая профилактика препаратом позаконазол.

Повторно выполнена пункция левой верхнечелюстной пазухи, по результатам исследования на 2-е сутки посева получен рост мукорового гриба *Lichtheimia corymbifera*. С учетом группы риска, клинических проявлений и лабораторного подтверждения, в соответствии с критериями Европейской организации по изучению и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer) и Группы изучения микозов (Mycoses Study Group) Национального института аллергологии и инфекционных заболеваний (The National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIAID), США [9] установлен диагноз мукормикоза с поражением верхнечелюстной пазухи и начата стартовая антимикотическая терапия в соответствии с рекомендациями 2019 г. [18]: амфотерицин В (липидный комплекс) внутривенно в дозе 5 мг/кг/сут. Проводились пункции левой верхнечелюстной пазухи на фоне антимикотической терапии.

С целью оценки динамики проводимого лечения через 5 дней терапии амфотерицином В в сочетании с позаконазолом (10 дней) 29.07.2019 была выполнена контрольная КТ ОНП, на которой обнаружена деструкция носовых раковин, стенок решетчатого лабиринта слева, нарастание отека (рис. 1 В).

С учетом появления деструкции костей на фоне терапии принято решение об оперативном лечении в объеме эндоскопического вскрытия левой верхнечелюстной пазухи, несмотря на затянувшуюся цитостатическую панцитопению. По данным миелограммы подтверждено наличие ремиссии основного заболевания. В качестве терапии спасения, с учетом появления деструкции к комбинированной терапии добавлен каспифунгин.

В клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой 01.08.2019 в условиях общей анестезии пациентке было выполнено **оперативное вмешательство** по поводу острого левостороннего грибкового синусита. Показатели крови в день операции: тромбоциты — 22 (норма — $150-400 \times 10^9/\text{л}$), гемоглобин — 74 (норма — 115–145 г/л), лейкоциты — 1,4 (норма — $4-8,8 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилы (абс.) — 0,72 (норма — $2,2-4,8 \times 10^9/\text{л}$), лимфоциты (абс.) — 0,5 (норма — $1,2-2,5 \times 10^9/\text{л}$). С целью профилактики интра- и постоперационного кровотечения пациентке было введено 0,503 мл тромбоцитарной взвеси.

Интраоперационные находки: при осмотре средняя и нижняя носовые раковины синюшны, некротизированы, также отмечается некроз латеральной стенки левой половины носа (рис. 2А). Выполнена резекция средней и нижней носовых раковин. Затем сформировано широкое соустье с левой верхнечелюстной пазухой. Отмечается мягкость костных стенок в области среднего и нижнего носовых ходов. В пазухе обнаружены полипозные изменения фиброзной плотности, патологические участки удалены. В конце операции вскрыты клетки решетчатого лабиринта. Интраоперационный материал был отправлен в отделение клинической микробиологии для микроскопического и микологического (культурального) исследования. Проведен гемостаз классической передней и задней тампонадой. В результатах микроскопии обнаружен мицелий мукорового гриба (рис. 2В).

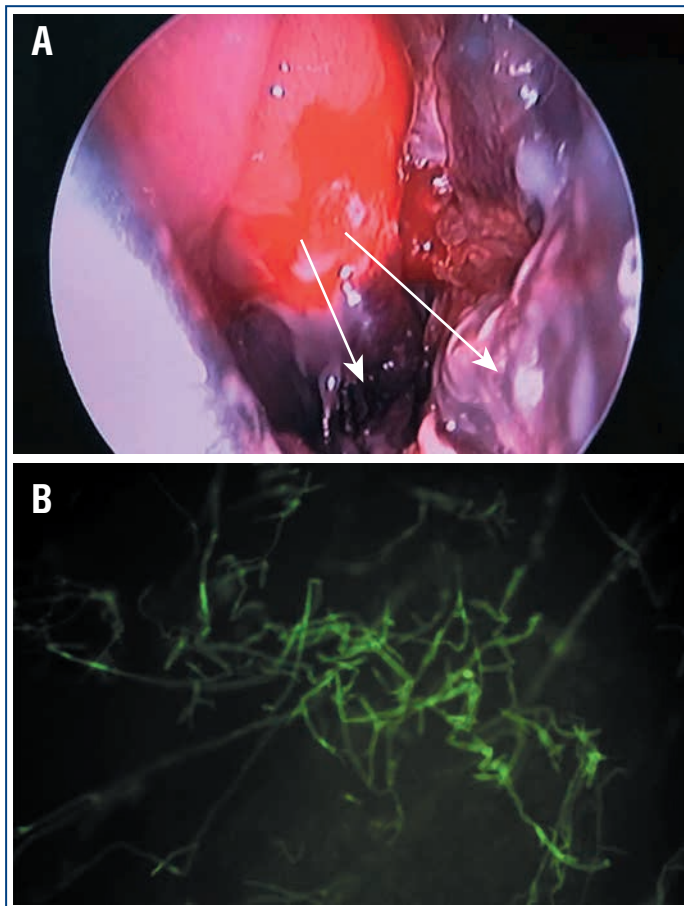


Рис. 2. Интраоперационные находки: А — участки некроза нижних носовых раковин (указаны стрелками); В — несептированный мицелий мукорового гриба, ветвящийся под прямым углом (люминесцентная микроскопия $\times 200$)

Послеоперационный период протекал без осложнений. В условиях операционной 05.08.2019 выполнено растанпонирование полости носа, а также ревизия левой верхнечелюстной пазухи, резекция патологических участков.

В послеоперационном периоде пациентка наблюдалась врачом-оториноларингологом, проводился туалет полости носа, продолжалась комбинированная противогрибковая терапия. Ее продолжительность составила 2 нед. после операции, с последующей деэскалацией. Контроль эффективности терапии проводился путем эндоскопического осмотра и микологического исследования отделяемого из послеоперационной раны.

Несмотря на высокий риск возврата инфекции и развития жизнеугрожающих осложнений, с целью сохранения ремиссии ОМЛ была продолжена ПХТ без редукции доз цитостатиков на фоне продолжающейся противогрибковой терапии — применение позаконазола.

При контрольном осмотре через 1,5 мес. после операции в полости носа признаков воспалительных явлений не отмечается, слизистая умеренно бледная, неотечная. Отсутствуют средняя и нижняя носовые раковины (результат резекции), верхнечелюстная пазуха слева хорошо обозрима, в пазухе определяются рубцово-отечные изменения (рис. 3). Признаков грибкового поражения не обнаружено. В контрольных результатах микологического исследования грибка не обнаружено.

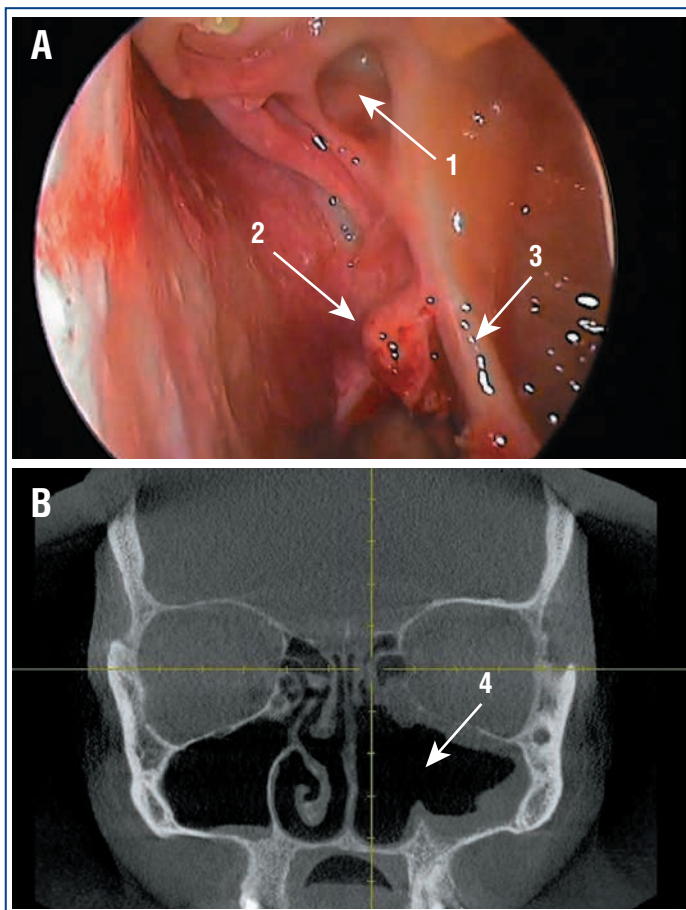


Рис. 3. Состояние через 1,5 мес. после проведения хирургического вмешательства: А — эндоскопическая картина полости носа, хорошо обозрим вскрытый решетчатый лабиринт (1), фрагмент средней носовой раковины (2), край сформированного соустья с левой верхнечелюстной пазухой (3); В — КТ околоносовых пазух: определяется пристеночный отек стенок левой верхнечелюстной пазухи, отсутствие средней и нижней носовых раковин, латеральной стенки полости носа (4)

Пациентка завершила курс ПХТ, рецидива мукормикоза на фоне вторичной профилактики позаконазолом не наблюдалось. В международном регистре найден совместимый донор гемопоэтических стволовых клеток, и в последующем успешно проведена аллогенная ТГСК.

Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует успешные диагностические и лечебные мероприятия в сложной клинической ситуации редкого жизнеугрожающего осложнения терапии гематологических опухолей и подчеркивает важность оперативного взаимодействия специалистов разных специальностей — мультидисциплинарного подхода.

Мукормикоз — быстро прогрессирующее жизнеугрожающее осложнение, без своевременного лечения летальность при котором в случае его риноцеребральной формы может составлять до 100%, при этом диагностика мукормикоза является сложной задачей [19]. Грибы *Mucorales* относятся к возбудителям, резистентным к большинству противогрибковых средств, а в обеспечении успешности лечения помимо ранней лекар-

ственной терапии важную роль играют хирургическое лечение и ремиссия основного заболевания [5, 18, 20]. Ранняя диагностика и лечение мукормикоза у гематологических больных осложняются тяжелым общим состоянием пациента, что обусловлено выраженным интоксикационным синдромом, кроме того, мукормикоз обычно развивается в период цитостатической панцитопении, что связано с высоким риском кровотечения. Самая частая локализация мукормикоза у онкогематологических пациентов — легкие (более 70%), на втором месте — риноцеребральная область (10–20%). При подозрении на мукормикоз необходимо выполнение КТ легких и ОНП. Для диагностики мукормикоза легких используют фибробронхоскопию с исследованием жидкости бронхоальвеолярного лаважа, биопсию образования легких. В случае поражения ОНП необходима пункция верхнечелюстных пазух с последующим бактериологическим и микологическим исследованием отделяемого пазух, а при технической возможности — гистологического исследования биоптата [18]. Однако отсутствие роста гриба и необнаружение его при микроскопии в полученном материале (что наблюдалось у пациентки при первой пункции верхнечелюстной пазухи) не следует расценивать как отсутствие грибковой инфекции. Наш опыт показывает, что необходимо проведение агрессивной ранней диагностики и противогрибковой терапии, этого же требуют и современные рекомендации. Ранняя диагностика мукормикоза с поражением ОНП позволяет предотвратить стремительное распространение инфекции в головной мозг, органы зрения и смежные ткани, что в подавляющем большинстве случаев оканчивается летальным исходом даже на фоне комплексного лечения [10, 14, 19, 21]. Обязательное условие успешной терапии мукормикоза, в особенности риноцеребральной формы, — хирургическое лечение, а вопросы безопасности его проведения для онкогематологических пациентов являются наиболее актуальными [18]. Примененный эндоскопический подход обеспечивает малую травматичность, хорошую визуализацию внутренних структур полости носа, а также высокую безопасность и эффективность в условиях цитопении.

Заключение

В настоящее время происходит постоянное совершенствование оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями крови. Несмотря на современные достижения в онкогематологии, часть вопросов, касающихся профилактики и лечения инфекционных осложнений у этого контингента пациентов, лежит в сфере компетентности врачей смежных специальностей. В представленном клиническом случае своевременная диагностика и комплексное лечение мукормикоза полости носа и ОНП позволили провести не только раннюю противогрибковую терапию, но и хирургическое лечение. Это сделало возможным последующее выполнение пациентке аллогенной ТГСК, являющейся современным методом лечения ее основного заболевания. Рецидивов мукормикоза в посттрансплантационном периоде не наблюдалось. Накопление подобного опыта позволит в будущем его обобщить и выработать оптимальные алгоритмы профилактики и лечения подобных осложнений.

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

Актуальные вопросы использования осельтамивира при гриппе

Д.м.н. О.В. Фесенко

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Быстрое распространение COVID-19 и увеличение числа тяжелых случаев заболевания отвлекло врачебное внимание от проблемы гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. Грипп вызывает ежегодные эпидемии и периодические пандемии с крайне высокой заболеваемостью, что обусловлено высокой восприимчивостью населения к этой инфекции. Каждая вспышка гриппа характеризуется серьезными медико-социальными и экономическими последствиями. Наиболее значимым из группы вирусов гриппа является вирус гриппа А. Негативной тенденцией эпидемического процесса последних десятилетий стало учащение вспышек гриппа В. С конца 1970-х годов начали проводиться интенсивные исследования по разработке препаратов этиотропной терапии гриппа. Представители класса ингибиторов нейраминидазы рассматриваются ВОЗ в качестве эффективных средств лечения гриппа А и В. «Золотым стандартом» этиотропной терапии и профилактики на протяжении последних лет является осельтамивир. Препарат обладает системным действием, предупреждает высвобождение вирусных частиц. Эффективность и безопасность препарата для лечения и профилактики гриппа подтверждены большим числом исследований, объединенных в несколько метаанализов. В статье рассматриваются вопросы эпидемиологии гриппа, особенности его современного течения, анализируются результаты исследований оценки эффективности и безопасности осельтамивира.

Ключевые слова: ОРВИ, грипп, вирус гриппа, нейраминидаза, профилактика, эпидемия.

Для цитирования: Фесенко О.В. Актуальные вопросы использования осельтамивира при гриппе. РМЖ. 2021;4:63–66.

ABSTRACT

Topical issues concerning oseltamivir use in influenza

O.V. Fesenko

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

The rapid spread of COVID-19 and the increasing number of severe cases have diverted medical attention from the problem of influenza and other acute respiratory viral infections. Influenza causes annual epidemics and periodic pandemics with high morbidity rate, due to the high population susceptibility to this infection. Every flu outbreak has serious health, social, and economic consequences. The most significant of the influenza virus group is the influenza A virus. In recent decades, a negative trend in the epidemic process is the increasing incidence of influenza B outbreaks. Since the late 1970s, intensive research has been conducted on the development of etiotropic drugs for influenza therapy. Representatives of the neuraminidase inhibitors class are considered by the WHO as effective treatments for influenza A and B. In recent years, the gold standard of etiotropic therapy and prevention is oseltamivir. The drug has a systemic effect, prevents the release of viral particles. Drug efficacy and safety for the treatment and prevention of influenza are confirmed by a large number of studies combined in several meta-analyses. The article deals with the issues of influenza epidemiology and characteristics of the current course, and analyzes the study results evaluating oseltamivir efficacy and safety.

Keywords: ARVI, influenza, influenza virus, neuraminidase, prevention, epidemic.

For citation: Fesenko O.V. Topical issues concerning oseltamivir use in influenza. RMJ. 2021;4:63–66.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ГРИППА

Весь мир продолжает борьбу с пандемией новой коронавирусной инфекции, которая началась в нашей стране в конце февраля 2020 г. Медицинское сообщество принимает беспрецедентные усилия, направленные на изучение новой вирусной инфекции, разработку методов лечения и профилактики. Быстрое распространение COVID-19 и увеличение числа тяжелых случаев заболевания отвлекло врачебное внимание от не менее важной проблемы прочих острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Хотя согласно данным ВОЗ именно на ОРВИ приходится около 90% всей инфекционной патологии [1].

Наиболее динамичная инфекция из данной группы — это грипп. Он вызывает ежегодные эпидемии и периодиче-

ские пандемии, что обусловлено высокими показателями восприимчивости как среди детей, так и среди взрослых. Ежегодно в разных регионах земного шара грипп поражает в целом до 5 млн человек. Заболевание характеризуется высокими, достигающими 5–10% показателями летальности. Ежегодно от гриппа погибают до 500 тыс. человек [2]. Безусловно, прогноз при этой вирусной инфекции зависит от сопутствующей патологии [3]. Наиболее уязвимы пациенты, страдающие патологией сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, ожирением, иммунодефицитными состояниями. Риск летального исхода у этих больных повышается в 50–100 раз по сравнению со здоровыми людьми. Последняя пандемия 2009–2010 гг. показала высокую заболеваемость гриппом тяжелого течения среди беременных женщин [4]. Но грипп представляет серьезную

опасность и для лиц, неотягощенных сопутствующей патологией, независимо от возраста. Таким образом, каждая вспышка гриппа характеризуется серьезными медико-социальными и экономическими последствиями.

Возбудители гриппа относятся к семейству ортомиксовирусов (*Orthomyxoviridae*). Это РНК-содержащие вирусы со сложной организацией. РНК вирусов гриппа обладает высокой способностью к генетическим рекомбинациям и, как следствие, к изменению антигенной структуры. Липопротеиновая оболочка имеет на своей поверхности выросты-шипики, которые образованы двумя сложными белками гликопротеинами: нейраминидазой (N) и гемагглютинином (H). Количество гемагглютинина приблизительно в 5 раз превосходит количество нейраминидазы. Тип вируса определяется постоянным по своей структуре нуклеопротеидным и матриксным белком. На этом основании выделяют 3 антигенно самостоятельных типа А, В и С. Вирус гриппа С обладает наиболее стабильной антигенной структурой. Выделение подтипов вируса гриппа А и В определяется по вариантам поверхностных антигенов (N и H) [5].

Наиболее значимым из группы вирусов гриппа является вирус гриппа А. В настоящее время описано 18 подтипов H (H1–H18) и 11 подтипов N (N1–N11) вирусов гриппа А, поэтому теоретически возможны 198 различных комбинаций этих белков [6]. Необычайная изменчивость вируса гриппа А объясняется процессами, получившими название «антигенный шифт» и «антигенный дрейф». Важно подчеркнуть, что начиная с открытия в 1901 г. и по сей день продолжается обнаружение новых вариантов вируса гриппа А. Именно они играют главную роль в развитии не только ежегодных эпидемий в масштабах стран, но и пандемий, которые молниеносно охватывают целые континенты. Так, пандемия 1918–1919 гг., получившая название «испанский грипп» или «испанка», быстро распространилась по всему миру, поразив около 500 млн человек и унеся до 50 млн жизней [7]. Многие исследователи справедливо называют эту пандемию медико-социальной катастрофой XX в. Согласно некоторым статистическим данным смертность от «испанки» составила около 3,5% от населения земного шара, превысив более чем в 2 раза людские потери в Первой мировой войне [8]. Возбудителем пандемии 1957–1959 гг. стал подтип H2N2 гриппа А, выделенный в Сингапуре. Он получил название «азиатский грипп». Во время этой пандемии заболело во всем мире до 2 млрд человек, погибло около 2 млн. На смену «азиатскому вирусу», циркулировавшему в мире до 1968 г., пришел «гонконгский грипп» типа А (подтип H3N2) — А/Гонконг/1/68, получивший свое название в соответствии с местом первичного выделения вируса. Пандемия «гонконгского гриппа» длилась полтора года. Заболело более 1 млрд человек, умерло около 1 млн человек, из них 34 тыс. — в России [9]. О следующей вспышке гриппа в 1977 г. первыми сообщили советские врачи, поэтому она получила название «русский» или «красный» грипп. Новый вирус А/USSR/90/77 соответствовал подтипу H3N2 и поражал преимущественно лиц молодого возраста [10]. Большинство ученых не рассматривают глобальное распространение этого вируса как пандемию вследствие преобладания легких форм течения заболевания, невысокого количества осложнений и низких показателей летальности. Но именно с 1977 г. в человеческой популяции отмечается одновременная циркуляция двух типов вируса гриппа А — H3N2 и H1N1 [11]. Пандемия гриппа XXI в. началась в Мек-

сике, а затем в США в 2009 г. Возбудитель, получивший название А/H1N1/California/04/2009, явился тройным реассортантом вирусов гриппа человека, свиней и птиц. Течение заболевания характеризовалось частым развитием дыхательной недостаточности и тяжелых пневмоний [12]. За период пандемии 2009–2010 гг. грипп был лабораторно подтвержден более чем у 622 тыс. больных, количество смертельных исходов составило около 20 тыс.

До последнего времени было распространено мнение о том, что в отличие от вируса гриппа А вирус гриппа В не обладает способностью к изменению антигенной структуры, заболевание характеризуется относительно легким течением, и вирус может распространяться только от человека к человеку. Однако накопленные в последнее десятилетие данные опровергли эту точку зрения. Доказано, что по аналогии с гриппом А вирус гриппа В тоже способен менять свою антигенную структуру. Также ученые обнаружили антитела к вирусу гриппа В у животных, в частности у обыкновенного тюленя. Выделенный штамм возбудителя был близкородственен тому, что циркулировал среди людей несколько лет назад [13]. Эти открытия расширили представления о резервуарах вируса гриппа В и не исключили возможности появления реассортантов, которые в будущем могут представить серьезную угрозу для человечества.

Два подтипа вируса гриппа В, представляющие разные антигенные варианты (В/Victoria и В/Yamagata), циркулируют в течение последнего времени в человеческой популяции. С 2000 г. вирусы гриппа В двух этих линий одновременно регистрируются практически по всему миру [14].

Негативной тенденцией эпидемического процесса последних десятилетий стало учащение вспышек гриппа В. Так, до 1988 г. сезонные подъемы заболеваемости отмечались каждые 3–4 года, а эпидемический рост — каждые 5–7 лет [14]. С начала 1990-х вследствие усиления активности вируса гриппа В эпидемии в нашей стране стали регистрироваться значительно чаще (через каждые 1–2 года). А с 1993 г. эпидемии, вызванные вирусом гриппа В, возникают практически ежегодно. Как правило, они начинаются после эпидемических вспышек гриппа А и приходятся на середину — конец весны [15].

В целом показатели заболеваемости гриппом А и В варьируют в зависимости от сезона и региона. Также показана четкая возрастная предрасположенность к отдельным типам гриппа А и В. Например, вирус гриппа В чаще поражает детей и подростков. Непандемический вариант вируса гриппа А (H1N1) преобладает среди маленьких детей. Пандемический штамм вируса гриппа А (H1N1) pdm09 вызывает тяжелую патологию у пациентов 18–64 лет, а вирус гриппа А (H3N2) — у лиц пожилого возраста (старше 65 лет).

Распространенное до недавнего времени мнение о более легком течении и отсутствии фатальных осложнений гриппа В было опровергнуто многочисленными работами. Проведенные сравнительные исследования показали, что тяжесть основных симптомов вирусной инфекции, риск развития серьезных осложнений и неблагоприятного исхода при этих двух типах гриппа практически неотличимы как среди детей, так и среди взрослых [16, 17]. А некоторые проявления, такие как рвота, диарея, головная боль, выраженная общая слабость, ринит, фарингит и отит, чаще встречаются при гриппе В [18].

ИСТОРИЯ РАЗРАБОТКИ ИНГИБИТОРОВ НЕЙРАМИНИДАЗЫ

В связи с высокой медико-социальной значимостью гриппа с конца 1970-х годов начали проводиться интенсивные исследования по разработке препаратов этиотропной терапии этой инфекции. В 1974 г. были описаны свойства 2-дезоксиде-2,3-дегидро-N-ацетилнейраминной кислоты, которая стала первым соединением, способным подавлять нейраминидазу вирусов гриппа [19]. Большую роль в улучшении молекулы сыграло уточнение кристаллической структуры нейраминидазы вирусов гриппа А и В и их комплексов с сиаловой кислотой. К 1980 г. был определен характер взаимодействия между активными функциональными группами лекарственного средства и участком вируса [20]. Это привело к созданию гораздо более мощных ингибиторов вируса путем замены гидроксильной группы по позиции кольца С-4 на более основные группы, такие как амино- или гуанидинокислоты. Как следствие, были получены два препарата, представители класса ингибиторов нейраминидазы — осельтамивир и занамивир. Именно эти препараты ВОЗ рассматривает в качестве эффективных средств лечения гриппа А и В.

Блокада нейраминидазы нарушает способность вируса к проникновению внутрь клетки, а также ингибирует выход вирионов из инфицированной клетки. Это существенно приостанавливает распространение инфекции в организме [21]. В отличие от осельтамивира занамивир обладает низкой (менее 5%) биодоступностью, поэтому он эффективно может использоваться лишь в форме аэрозольной ингаляции или интраназального спрея [22], что обеспечивает его доставку к месту непосредственной репликации вируса в клетках респираторного тракта. Но это обстоятельство осложняет его назначение отдельным категориям больных, например детям и людям пожилого возраста [23]. Ограничивает использование препарата и его потенциал провокации бронхоспазма, что необходимо учитывать при назначении пациентам с бронхообструктивной патологией [24]. Предпринимались попытки к разработке парентеральных (внутривенных) форм занамивира, но они не нашли применения в клинической практике [25]. В Японии были разработаны еще два ингибитора нейраминидазы — перамивир и ланинамивир. Перамивир используется для внутривенного введения, а ланинамивир — для ингаляций [26]. Широкого применения эти препараты также не получили.

ФАРМАКОКИНЕТИКА ОСЕЛЬТАМИВИРА

«Золотым стандартом» этиотропной терапии гриппа на протяжении последних лет является осельтамивир, разработанный компанией Gilead Sciences и запатентованный в 1995 г. [27]. По завершении действия патента появились генерические препараты, в т. ч. и российского производства. Одним из отечественных осельтамивиров, который получил широкое распространение, стал Инфлюцеин (компания «Канонфарма продакшн»). Препарат в виде соли фосфорной кислоты начал активно использоваться в клинической практике с 1999 г. Осельтамивир разрабатывался с учетом слабых мест занамивира. Исследователи стремились создать эффективный таблетированный препарат. Для этого требовалось найти более полярную молекулу [28]. Она была обнаружена в экстракте шикимовой кислоты, выделяемой из оболочки семян китайского бадьяна [21].

Это вещество широко применяется в фармацевтическом производстве как промежуточное средство для изготовления многих лекарств. Активный метаболит (осельтамивира карбоксилат) способен селективно дезактивировать нейраминидазу вирусов гриппа А и В, в т. ч. и гриппа А (H1N1) pdm09. При пероральном применении осельтамивира фосфат легко всасывается в ЖКТ и при участии печеночных эстераз превращается в активный метаболит, определяясь в плазме крови в течение 30 мин. Максимальная концентрация препарата в плазме достигается спустя 2–3 ч с момента приема. Она более чем в 20 раз превышает концентрацию пролекарства. Препарат обладает системным действием, проникает во все органы и ткани организма, предупреждает высвобождение новообразованных вирусных частиц из инфицированных клеток, их проникновение в клетки дыхательных путей и дальнейшее распространение вируса в организме.

ОЦЕНКА ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ ОСЕЛЬТАМИВИРА

Эффективность и безопасность осельтамивира при лечении и профилактике гриппа подтверждена большим числом исследований, объединенных в несколько метаанализов.

Один из них продемонстрировал существенное сокращение продолжительности симптоматики гриппа на фоне приема препарата. Использование осельтамивира уменьшало продолжительность симптомов заболевания почти на 17 ч у взрослых (на 16,8 ч; 95% доверительный интервал (ДИ) 8,4–25,1) и на 29 ч у детей (95% ДИ 12–47) [29]. Результаты другого метаанализа показали сокращение сроков проявления симптомов гриппа при использовании осельтамивира примерно на сутки (на 25,2 ч; 95% ДИ 16,0–36,2). В этом исследовании осельтамивир назначали взрослым пациентам с лабораторно подтвержденным гриппом в течение 36 ч после дебюта болезни [30]. Метаанализ, объединивший рандомизированные исследования, выполненные у детей до 18 лет, также продемонстрировал сокращение сроков заболевания более чем на 17 ч при назначении осельтамивира в течение 48 ч с момента появления первых симптомов [31]. Аналогичные результаты были получены в нескольких системных обзорах [32, 33]. В клинических исследованиях, проведенных во время сезонной инфекции гриппа в России, пациенты начинали прием осельтамивира в срок не позднее 40 ч с момента появления начальных проявлений гриппозной инфекции. Удалось установить, что вирусом гриппа А были инфицированы 97% пациентов, вирусом гриппа В — 3%. Осельтамивир значительно сокращал период клинических проявлений гриппозной инфекции (на 32 ч). В этих клинических исследованиях III фазы были получены четкие доказательства эффективности препарата, а именно вторичных критериев эффективности, относящихся к противовирусной активности: осельтамивир приводил к сокращению времени выделения вируса из организма и уменьшению площади под кривой «вирусные титры — время» [34].

В отличие от новой коронавирусной инфекции грипп часто приводит к тяжелым бактериальным осложнениям со стороны верхних и нижних дыхательных путей, которые могут быть причиной неблагоприятного исхода. Использование осельтамивира снижает риск бактериальных осложнений, требующих назначения антибиотиков,

на 44% (отношение шансов (ОШ) 0,56; 95% ДИ 0,42–0,75) и сокращает на 63% (ОШ 0,37; 95% ДИ 0,17–0,81) число госпитализаций по поводу вторичных бактериальных пневмоний [30]. Также показано снижение риска бактериального среднего отита у детей на 34% при назначении осельтамивира в течение 48 ч с момента появления симптомов (ОШ 0,66; 95% ДИ 0,47–0,95) по сравнению с пациентами, не получавшими препарат [31].

Анализ отдельных наблюдательных исследований также демонстрирует преимущества ингибиторов нейраминидазы. В частности, при лабораторно подтвержденном пандемическом гриппе (А (H1N1) pdm09) в 2009–2010 гг. было выявлено снижение на 19% риска летального исхода (скорректированное ОШ 0,81; 95% ДИ 0,70–0,93) при назначении ингибиторов нейраминидазы. Ранее начало лечения (в течение 2 суток после появления симптомов) характеризовалось лучшими показателями благоприятного прогноза (снижением риска летального исхода на 50%) (скорректированное ОШ 0,50; 95% ДИ 0,37–0,67) по сравнению с больными, не получавшими лечения. Лучшие показатели выживаемости отмечались у взрослых (старше 16 лет) больных (снижение на 25%; ОШ 0,75; 95% ДИ 0,64–0,87). У детей моложе 16 лет снижение риска составило 18% (ОШ 0,82; 95% ДИ 0,58–1,17) [35]. Другой скорректированный анализ риска госпитализации во время пандемического гриппа А (H1N1) pdm09 в 2009–2010 гг. продемонстрировал снижение на 76% (скорректированное ОШ 0,24; 95% ДИ 0,20–0,30) при лечении осельтамивиром [36].

Аналогичные результаты были получены в метаанализе, выполненном Hsu et al. [32]. При лечении осельтамивиром отмечалось снижение на 77% риска летального исхода среди госпитализированных пациентов (ОШ 0,23; 95% ДИ 0,13–0,43). В целом на 25% сокращалась необходимость госпитализации амбулаторных пациентов, принимавших осельтамивир (ОШ 0,75; 95% ДИ 0,66–0,89) [32].

Впечатляющие результаты продемонстрировал осельтамивир в качестве средства профилактики гриппа. Показатели заболеваемости на фоне его приема были ниже на 55% по сравнению с плацебо (ОШ 0,45; 95% ДИ 0,30–0,67) [29]. Метаанализ, выполненный Okoli et al. и оценивающий персональный уровень защиты при лабораторно подтвержденном гриппе, показал эффективность осельтамивира по предотвращению заболевания, равную 89% (ОШ 0,11; 95% ДИ 0,06–0,20) [37]. Аналогичные результаты эффективной профилактики гриппа при использовании осельтамивира были получены в метаанализе, проведенном Doll et al. [33]. Использование препарата неизменно ассоциировалось с уменьшением риска заражения на 50–90% (диапазон ОШ/ДИ от 0,1 до 0,5) [33]. Исследования, проведенные в нашей стране, показали, что на фоне приема осельтамивира гриппом заболело около 1% пациентов. Осельтамивир также значительно уменьшал частоту выделения вируса и предотвращал передачу вируса от одного члена семьи к другому. Взрослые и подростки, которые были в контакте с больным членом семьи, начинали прием осельтамивира в течение 2 дней после возникновения симптомов гриппа у заболевшего и продолжали его в течение 7 дней, что достоверно уменьшало частоту случаев гриппа у контактировавших лиц на 92%.

У непривитых и в целом здоровых взрослых в возрасте 18–65 лет прием осельтамивира во время эпидемии гриппа существенно снижал заболеваемость гриппом (на 76%) [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные клинические исследования засвидетельствовали хорошую переносимость осельтамивира и низкую частоту побочных реакций у детей и взрослых [29–36]. Осельтамивир не вызывает нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы, системы органов дыхания. Обычно побочные эффекты осельтамивира не требуют отмены терапии и проходят самостоятельно. Появление в России качественных дженериков осельтамивира (например, Инфлюцеина) делает профилактику и лечение гриппа более доступными для пациентов.

В целом следует признать, что осельтамивир является эффективным и безопасным средством для лечения гриппа у детей старше 1 года. В России осельтамивир зарегистрирован для лечения гриппа у взрослых и детей в возрасте старше 1 года, а также для профилактики гриппа у взрослых и подростков старше 12 лет, находящихся в группах повышенного риска инфицирования вирусом (в воинских частях и больших производственных коллективах, у ослабленных больных), и профилактики гриппа у детей старше 1 года [34].

Благодарность

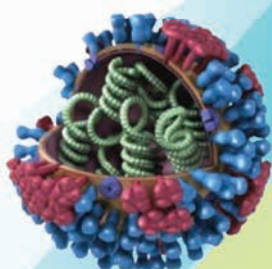
Редакция благодарит компанию ЗАО «Канонфарма продакшн» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Литература

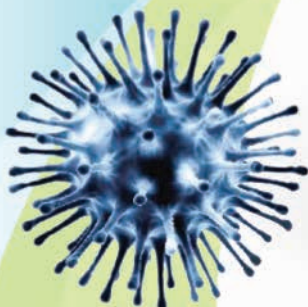
1. Nichols W.G. Respiratory viruses other than influenza virus: impact and therapeutic advances. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21:274–290.
2. Грипп у детей в современных условиях (методические рекомендации для врачей всех специальностей). СПб.: СпецЛит; 2017. [Influenza in children in the modern environment (methodical recommendations for doctors of all specialties). SPb.: SpecLit; 2017 (in Russ.).]
3. Грипп и острые респираторные вирусные инфекции: современная рациональная этиотропная и патогенетическая терапия. Алгоритмы оказания медицинской помощи больным. Методические рекомендации. М.: Федеральное медико-биологическое агентство; 2018. [Influenza and acute respiratory viral infections: modern rational etiotropic and pathogenetic therapy. Algorithms for rendering medical care to patients. Methodical recommendations. Moscow: Federal Medical Biological Agency; 2018 (in Russ.).]
4. Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика. Под ред. акад. РАМН О.И. Киселева, Л.М. Цыбаловой, В.И. Покровского. М.: МИА, 2012. [Influenza: epidemiology, diagnosis, treatment, prevention. Under the editorship of Acad. of RAMS O.I. Kiseleva, L.M. Tsybalova, V.I. Pokrovsky. M.: MIA, 2012 (in Russ.).]
5. Hilleman M.R. Realities and enigmas of human viral influenza: pathogenesis, epidemiology and control. *Vaccine.* 2002;20(25–26):3068–3087. DOI:10.1016/s0264-410x(02)00254-2.
6. Tong S. New World Bats Harbor Diverse Influenza A Viruses. *PLoS Pathog.* 2013;9(10): e1003657. DOI:10.1371/journal.ppat.1003657.
7. Гендон Ю.З. Пандемия гриппа: предположения и факты. Журнал микробиологии. 2008;5:109–118. [Gendon Yu.Z. Influenza Pandemic: Assumptions and Facts. *Journal of Microbiology.* 2008;5:109–118 (in Russ.).]
8. Чучалин А.Г., Колобухина Л.В. Грипп А (H1N1) swl: клинические аспекты, диагностический алгоритм и стратегия лечения. Изучение эволюции вирусов в рамках проблем биобезопасности и социально значимых инфекций. Материалы научной конференции. Москва, РАМН; 24 февраля 2011 г. [Chuchalin A.G., Kolobukhina L.V. Influenza A (H1N1) swl: clinical aspects, diagnostic algorithm and treatment strategy. Study of the evolution of viruses in the framework of biosafety problems and socially significant infections. Materials of the scientific conference. Moscow, RAMS; February 24, 2011 (in Russ.).]
9. Сологуб Т.В., Цыбалова Л.М., Токин И.И., Цветков В.В. Грипп в практике клинициста, эпидемиолога и вирусолога М.: Медицинское информационное агентство; 2017. [Sologub T.V., Tsybalova L.M., Tokin I.I., Tsvetkov V.V. Influenza in the practice of a clinician, epidemiologist and virologist M.: Medical Information Agency; 2017 (in Russ.).]
10. Кендал А.П. Анализ антигенной структуры гемагглютинина вируса гриппа А/СССР/090/77. Вопросы вирусологии. 1984;3:282–286. [Kendal A.P. Analysis of the antigenic structure of the hemagglutinin of the influenza virus A/USSR/090/77. *Problems of Virology.* 1984;3:282–286 (in Russ.).]

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

ИНФЛЮЦЕИН® – РОССИЙСКИЙ ОСЕЛЬТАМИВИР ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА



вирус гриппа типа А



вирус гриппа типа В



- ◆ Подавляет нейраминидазу вируса гриппа типов А и В
- ◆ Препятствует распространению вируса в эпителии дыхательных путей
- ◆ Уменьшает выделение вируса из организма
- ◆ Доступная цена*



КАНОНФАРМА
ПРОДАКШН

www.canonpharma.ru

* Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Инфлюцеин РУ ЛП-003837

** По данным www.imshealth.com, руб., МАТ 01_2021 цена 1 упаковки Инфлюцеин на 30% меньше, чем терапия импортным аналогом

РЕКЛАМА

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ

Фармакогенетическое управление эффективностью и безопасностью ингибиторов протонных помп

Профессор Е.Н. Карева^{1,2}

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

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

РЕЗЮМЕ

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) используются для лечения кислотозависимых заболеваний. Несмотря на признанную эффективность и безопасность ИПП, у некоторых пациентов не наблюдается адекватного ответа или развиваются нежелательные явления, связанные с лечением. Вариабельность ответа пациентов на лекарственные средства может быть обусловлена разными механизмами, но чаще всего это происходит из-за вариабельности генотипа ферментов метаболизма (у быстрых и медленных метаболизаторов), что отражается на действующей концентрации лекарства в крови. Одним из основных ферментов метаболизма ИПП выступает CYP2C19. Крупные эпидемиологические исследования подтверждают взаимосвязь между концентрацией ИПП и полиморфизмом гена CYP2C19 с вытекающими из этого вариациями эффективности и безопасности. В статье представлены имеющиеся на сегодня сведения о фармакокинетике и фармакодинамике доступных в настоящее время ИПП, с оценкой участия изоформ цитохрома в их метаболизме, и потенциальной роли генетической изменчивости CYP2C19 в терапевтической эффективности ИПП. Приведены современные рекомендации по изменению дозы омепразола, лансопразола, пантопразола и декслансопразола в зависимости от метаболического фенотипа пациента. Дозу рабепразола корректировать нет необходимости в связи с особенностями его метаболизма. Дозирование на основе генотипа обещает улучшить терапевтические результаты и минимизировать нежелательные явления.

Ключевые слова: полиморфизм генов, персонализированная медицина, омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, метаболизаторы, CYP2C19.

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

ABSTRACT

Pharmacogenetic management concerning efficacy and safety of proton-pump inhibitors

E.N. Kareva^{1,2}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Proton-pump inhibitors (PPIs) are used to treat acid-related diseases. Despite the recognized PPIs efficacy and safety, some patients do not have an adequate response or develop adverse events related to treatment. The variability of patients' response to medicinal products may be associated with different mechanisms, but commonly this is due to the variability of metabolic enzymes genotype (rapid and poor metabolizers), which affects the effective drug concentration in the blood. One of the main PPI metabolism enzymes is CYP2C19. Large epidemiological studies confirm the association between the PPIs concentration and CYP2C19 gene polymorphism, resulting in variations of efficacy and safety. The article presents data on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of currently available PPIs with an assessment of cytochrome isoforms in their metabolism and the potential role of CYP2C19 genetic variation in the therapeutic PPIs efficacy. The article also shows current recommendations for dosage modification of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and dexlansoprazole depending on the patient's metabolic phenotype. There is no need in rabeprazole dosage modification due to the peculiarities of its metabolism. Genotype-based dosage promises to improve therapeutic outcomes and minimize adverse events.

Keywords: gene polymorphism, personalized medicine, omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole, metabolizers, CYP2C19.

For citation: Kareva E.N. Pharmacogenetic management concerning efficacy and safety of proton-pump inhibitors. RMJ. 2021;4:68–73.

ВВЕДЕНИЕ

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) — удивительная, революционная группа лекарственных средств. В мире широко используются всего четыре молекулы ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол и рабепразол, не считая оптические изомеры — эзомепразол и декслансопразол), демонстрирующие одинаковую эффективность и безопасность при условии строгого соблюдения пациентами схемы

лечения (дозы, кратности, длительности и пр.), использования качественных препаратов, учета межлекарственных взаимодействий (согласно инструкции). Однако у части пациентов эти препараты не показывают полного терапевтического эффекта или вызывают побочное действие.

Известно, что эффект ИПП (степень снижения кислотности желудочного сока) обеспечивается за счет создания необходимой концентрации действующего вещества в нуж-

ном месте (в канальцах париетальных клеток) на необходимое время (которое должно совпадать с активацией протонных насосов). Это косвенно характеризуется площадью под кривой (area under the curve, AUC) «концентрация (в плазме) — время (после введения)» [1]. Факторы, вызывающие изменчивость AUC, могут быть как генетическими, так и негенетическими.

Примером негенетических факторов могут служить время приема ИПП по отношению к приему пищи и совместное введение с другими антисекреторными агентами, которые влияют на абсорбцию и активацию ИПП. В качестве генетического фактора выступают полиморфизмы генов ферментов метаболизма, непосредственно влияющих на концентрацию активной молекулы ИПП в крови.

Клиренс ИПП у человека в первую очередь осуществляется системой цитохрома P450 печени. Несколько изоферментов цитохрома вовлечены в данный процесс, но наиболее заинтересованные из них — CYP2C9, 2C19, 2D6 и 3A4 [2], которые имеют относительную селективность по отношению к разным ИПП. Так, омепразол, эзомепразол и пантопразол метаболизируются преимущественно через CYP2C19, лансопразол имеет взвешенный баланс между 2C19 и 3A4, рабепразол в небольшом количестве метаболизируется через 2C19 (80% метаболизируются в плазме крови) [3].

На активность CYP2C19 могут влиять не только лекарства, токсиканты и компоненты питания, но и возраст [4]. Полиморфизмы гена CYP2C19 — это наиболее важный и хорошо изученный фармакогенетический фактор, влияющий на реакцию организма на ИПП. Так, показано, что 57% варибельности клиренса пантопразола у взрослых связано с генотипом CYP2C19 [5].

Фармакогенетический анализ все шире внедряется в клиническую практику в соответствии с растущим объемом доказательств, подтверждающих вклад генетической изменчивости в диапазон реакций на лекарства, наблюдаемых среди пациентов. Фармакогенетическая информация приведена в маркировке около 200 лекарств США [6]. Для облегчения использования фармакогенетической информации в клинической практике и принятия решений о назначении лекарств в США создан Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC) [7]. По состоянию на февраль 2017 г. CPIC опубликовал 21 набор руководящих принципов для 35 лекарств, охватывающих широкий спектр медицинских областей, включающий препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, рака, иммунодепрессанты, антидепрессанты, обезболивающие, противомикробные средства и др. Аналогичные усилия предприняты Королевской голландской рабочей группой по фармакогенетике (Dutch Pharmacogenetics Working Group, DPWG) [8] и другими организациями стран Европы [9].

В статье будут рассмотрены вопросы влияния генотипа CYP2C19 на клинические исходы и побочные эффекты при применении разных представителей ИПП, а также возможности клинического использования данных генотипа CYP2C19 конкретного пациента для принятия решений о выборе и/или схеме приема ИПП.

Механизмы действия ИПП

ИПП проявляют свое фармакологическое действие за счет необратимого ингибирования протонных насосов (H^+/K^+ -АТФаз) в париетальных клетках желудка, в результате чего тормозится секреция соляной кисло-

ты в желудочный сок [10]. ИПП — это слабые основания, которые могут быть максимально протонированы только в крайне кислой среде протоков париетальных клеток и поэтому в кровотоке находятся в виде неактивных пролекарств [11]. После активации протонированием они связываются с одним или несколькими остатками цистеина в канале протонного насоса, приводя его в неактивное состояние [12]. Восстановление кислотопродуцирующего потенциала париетальной клетки возможно за счет синтеза новых молекул протонных насосов ($T_{1/2}$ жизни протонного насоса составляет около 54 ч), это объясняет стойкое ингибирование секреции кислоты, несмотря на короткий период полужизни самих молекул ИПП (от 1,5 до 3 ч). Оптимальная активность ИПП достигается при их приеме натощак за 30–60 мин до еды (лучше до первого приема пищи, когда активируется наибольшее число протонных насосов). Прием ИПП натощак не только улучшает их всасывание, но также гарантирует, что их пиковые уровни в плазме совпадут с наличием большого пула активированных (доступных для блокирования) при приеме пищи насосов [13]. Именно поэтому пациентам рекомендуется принимать ИПП натощак — чтобы обеспечить максимальное всасывание и активацию ИПП с обязательным отсроченным «заеданием». Следует отметить, что одной из самых распространенных причин клинической неэффективности ИПП является несоблюдение схемы их приема.

Особенности метаболизма ИПП

Все ИПП после приема внутрь в ходе пресистемного метаболизма подвергаются действию микросомальных ферментов (цитохрома P450). Основным, но не единственным ферментом метаболизма ИПП является CYP2C19. Существуют некоторые различия в метаболизме разных ИПП, протекающем с помощью CYP2C19, что приводит к варибельности их фармакокинетических и фармакодинамических параметров и в конечном итоге влияет на их активность. Установлено, что CYP2C19 отвечает за более чем 80% метаболизма омепразола, лансопразола и пантопразола [14]. Деклансопразол — R-энантиомер лансопразола — гидроксилируется через CYP2C19 и окисляется до сульфона через CYP3A4, что указывает на сходный с лансопразолом метаболический путь. Эзомепразол — S-изомер омепразола — метаболизируется с помощью CYP2C19 в меньшей степени, чем омепразол [15]. Данные, полученные *in vitro* и *in vivo*, говорят о том, что CYP2C19 отвечает примерно за 70% и 90% клиренса эзомепразола и омепразола соответственно [16]. В отличие от всех остальных ИПП рабепразол метаболизируется преимущественно вне печени — в крови он неферментативно превращается в тиоэфир. Менее 20% введенного рабепразола метаболизируется с помощью CYP2C19 и CYP3A4, поэтому уровень рабепразола в организме в значительно меньшей степени зависит от активности печеночных ферментов и их полиморфизмов [17].

Эффект подавления ИПП секреции кислоты париетальными клетками зависит от концентрации исходного соединения в плазме, а AUC ИПП коррелирует со степенью ингибирования кислоты [1]. Следовательно, вариативность активности CYP2C19, основной причиной которой является генетическая изменчивость, в конечном итоге может повлиять на терапевтическую эффективность ИПП.

ПОЛИМОРФИЗМЫ И ФЕНОТИПЫ CYP2C19

Фенотипический статус пациента по метаболизирующей активности CYP2C19 имеет варианты: сверхбыстрый, быстрый, нормальный, средний и слабый метаболитатор. Наиболее распространенный полиморфизм CYP2C19 — это CYP2C19 *2 (rs4244285, c.G681A, p.P227P), который кодирует нефункциональный белок [18]. Приблизительно 25–35% индивидов европейского и африканского происхождения и около 60% азиатов несут хотя бы одну копию такого гена [19]. Реже встречаются CYP2C19 *3, *4, *5, *6, *7 и *8, причем *3 и *8 имеют большую распространенность среди этой группы (табл. 1). Слабые метаболитаторы (poor metabolizer, PM), несущие две копии аллелей без функции CYP2C19, — это около 2–5% европейцев и африканцев и 15% азиатов [20]. Среди промежуточных метаболитаторов (intermediate metabolizer, IM) — гетерозиготных с одной копией бесполезного аллеля — насчитывается 25–35% европейцев и африканцев и 45–50% азиатов [21]. Следовательно, большая часть людей имеют потенциально сниженную способность метаболизировать ИПП через CYP2C19. Известен также полиморфизм CYP2C19 (*17: rs12248560), который способен повысить клиренс лекарств, метаболизируемых CYP2C19. Такой вариант гена (CYP2C19*17) встречается примерно у 30% индивидов европейского и африканского происхождения [22] и примерно у 2–4% азиатов [23]. Лица с двумя копиями дикого аллеля (с нормальной функцией, самый частый вариант в популяции) классифицируются как нормальные метаболитаторы CYP2C19 (normal metabolizer, NM), в то время как пациенты с одним диким аллелем и одним аллелем повышенной функции (*17) являются быстрыми метаболитаторами (rapid metabolizer, RM). Лица с двумя копиями *17 классифицируются как ультрабыстрые метаболитаторы (ultrarapid metabolizer, UM). Повышенная активность аллеля *17 не компенсирует нефункциональный аллель (*2) у людей с диплотипом (*2/*17), которым соответственно присвоен статус фенотипа IM.

В недавно опубликованном руководстве CPIC о дозировании ИПП в зависимости от генотипа CYP2C19 уточнена классификация метаболитаторов. В частности, добавлен «вероятный промежуточный метаболитатор» (данные ограничены) — лицо, несущее один дикый аллель и один аллель пониженной функции, или один аллель повышенной функции и один аллель пониженной функции, или два аллеля пониженной функции (*1/*9, *9/*17, *9/*9). Уточнен статус «промежуточный метаболитатор CYP2C19» — лицо, несущее один дикый аллель и один аллель отсутствия функции или один аллель повышенной функции и один аллель отсутствия функции (*1/*2, *1/*3, *2/*17, *3/*17). «Вероятный слабый метаболитатор CYP2C19» (данные ограничены) — человек, несущий один аллель пониженной функции и один аллель отсутствия функции (*2/*9, *3/*9). «Слабый метаболитатор» — человек, несущий два бесполезных аллеля (*2/*2, *3/*3, *2/*3). «Неопределенный метаболитатор» — человек, несущий один или оба аллеля с неопределенной функцией (*1/*12, *2/*12, *12/*14) [24]. Частота распространения указанных подгрупп уточняется.

Степень, в которой генотип CYP2C19 влияет на фармакокинетику и фармакодинамику ИПП, зависит от вклада CYP2C19 в метаболизм конкретного ИПП. Например, вариация CYP2C19 может иметь меньшее влияние на метаболизм рабепразола, клиренс которого мало зависит от CYP2C19, поскольку он подвергается преимущественно неферментативному клиренсу [25].

Таблица 1. Частота (в %) распространенности полиморфных генов CYP2C19 [17]

Генотип/диплотип CYP2C19	Прогнозируемый фенотип CYP2C19	Европеоиды	Афроамериканцы	Азиаты
*17/*17	UM	5	4	~1
*1/*17	RM	27	24	2–16
*1/*1	NM	42	39	23–45
*1/*2, *1/*3	IM	27	32	46–47
*2/*2, *2/*3, *3/*3 и другие не функциональные аллели	PM	3	4	12–15

Примечание. UM — ультрабыстрый метаболитатор, RM — быстрый метаболитатор, NM — нормальный метаболитатор, IM — промежуточный метаболитатор, PM — слабый метаболитатор.

Доказательства связи между генотипом CYP2C19 и эффектом ИПП появились после публикации нескольких исследований по фармакокинетики, в основном у здоровых людей. Многие из этих исследований были проведены на индивидах азиатского происхождения задолго до идентификации гаплотипа CYP2C19 *17 (ускоряющего), который более распространен у европеоидов. Следовательно, в большинстве ранних исследований, документально подтверждающих связь между полиморфизмом CYP2C19 и свойствами ИПП, не был оценен вклад CYP2C19 *17, выявленный только в 2006 г. [22].

Эти исследования продемонстрировали различия в способности ИПП ингибировать продукцию кислоты у носителей разных аллелей CYP2C19, которые хорошо коррелировали с различиями в AUC и максимальной концентрации в плазме крови. В частности, было показано, что PM имеют более высокую AUC ИПП по сравнению с NM, что приводит к более выраженному подавлению продукции кислоты [26].

Исследования показали, что AUC омепразола и лансопразола у PM в 4–12 раз выше, чем у NM [27]. Аналогично, AUC после введения одной и той же дозы пантопразола у PM была в 6 раз выше, чем у NM и IM [28]. Хотя в отчетах было документально подтверждено влияние генотипа CYP2C19 на фармакокинетические показатели как рабепразола [29], так и эзомепразола [30], эти ассоциации имели меньшую силу, чем описанные для других ИПП. Если сравнить эти препараты между собой, то мы увидим, что 70% введенной дозы эзомепразола гидролизуются изоферментом CYP2C19 [16], в то время как для рабепразола эта доля составляет менее 20%. Если аппроксимировать эти цифры на зависимость фармакокинетики ИПП от variability генома CYP2C19, становится понятно, что рабепразол в меньшей степени зависит от CYP2C19 в своем метаболизме.

На фармакологические свойства другого представителя ИПП нового поколения, оптического изомера лансопразола — декслансопразола генотип CYP2C19, по-видимому, влияет. Фармакогенетические данные по этому препарату чрезвычайно скудны по сравнению с другими ИПП. В одном сообщении о 5 здоровых добровольцах (4 NM и 1 PM) указано, что клиренс декслансопразола у PM составлял всего 12% от его клиренса у лиц с фенотипом NM [31]. Несмотря на ограниченные данные маркировка

декслансопразола в США [32] включает фармакогенетическую информацию о 12-кратном и 2-кратном увеличении AUC декслансопразола у японцев с фенотипом RM и IM по сравнению с имеющими фенотип NM.

Что касается влияния стандартных доз ИПП на подавление продукции кислоты, то средний внутрижелудочный pH выше у RM по сравнению с IM, NM, RM и UM, следовательно, этих доз может быть недостаточно для ингибирования кислоты у пациентов с фенотипом NM, а RM подвергаются воздействию необоснованно высоких концентраций ИПП [27]. Некоторые отчеты показали, что вариации в подавлении кислотности менее значительны, когда вводятся ИПП с менее зависимым от CYP2C19 метаболизмом, такие как рабепразол [33] или эзомепразол [30]. CYP2C19 генотип-зависимые вариации среднего значения pH содержимого желудка были меньше у эзомепразола и рабепразола по сравнению с омепразолом и лансопразолом [30]. Следует отметить, что рабепразол из всех ИПП наименее зависит от генетического полиморфизма CYP2C19. Эта его уникальная особенность в дополнение к быстрому началу действия может привести к глубокому и стойкому подавлению секреции желудочной кислоты при лечении кислотозависимых заболеваний [34].

Вопрос о том, можно ли преодолеть влияние генотипа (компенсировать скорость метаболизма) за счет изменения дозы ИПП, был в центре внимания многих исследовательских работ. Так, использование более высоких однократных или применение многократных доз ИПП было предложено в тех случаях, когда стандартные дозы недостаточны для адекватного подавления кислотности из-за повышенной активности CYP2C19 [35].

Пациенты с фенотипом NM достигают внутрижелудочного pH 7,4 при приеме 30 мг лансопразола 4 р/сут [26]. При разделении суточной дозы рабепразола на 10 мг 4 р/сут достигается более стойкое угнетение секреции кислоты (значение pH >4 держится более длительно) по сравнению с дозой 40 мг 1 р/сут у пациентов с фенотипом NM. Короткое время полужизни всех препаратов ИПП подразумевает, что многократное в течение суток их введение повысит эффект, и такой вариант был предложен для пациентов с недостаточным снижением кислотности. Однако режим множественного дозирования снижает комплаентность пациентов [36].

В целом можно заключить, что стандартное ежедневное введение ИПП пациентам с фенотипами IM или RM может быть достаточным для адекватного ингибирования продукции кислоты в отличие от тех случаев, когда пациенты имеют фенотипы NM, RM и UM и им могут потребоваться более высокие дозы или более частое введение ИПП. Как альтернативу следует рассмотреть применение ИПП с меньшей зависимостью от метаболизма CYP2C19.

В целом имеющиеся данные подтверждают, что полиморфные варианты CYP2C19 со сниженной функцией приводят к более высокой концентрации ИПП в плазме, тогда как аллель *17 приводит к значительно более низкой концентрации с опасностью недостаточной эффективности лечения.

Полиморфизм CYP2C19 и клиническая эффективность ИПП

То, что генотип CYP2C19 может влиять на терапевтическую эффективность ИПП, было продемонстрировано в ряде публикаций, в которых показан более низкий pH в желудке с уменьшением контроля симптомов гастроэзофаге-

альной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [37] и более низкими показателями эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов с фенотипом NM [38]. После снижения дозы лансопразола с 30 мг до 15 мг у 89% NM, 79% IM и 50% RM наблюдались рецидивы ГЭРБ. Показатели эффективности ИПП у пациентов с рефлюкс-эзофагитом и неэрозивной рефлюксной болезнью значительно различаются в зависимости от генотипа (NM — 52,2%, IM — 56,7%, RM — 61,3%, p=0,047). Кроме того, NM имели более высокий риск рецидива ГЭРБ по сравнению с RM (отношение шансов 10,3, 95% доверительный интервал 2,7–38,5, p=0,001) [39]. Эти данные подтверждают важность генотипирования CYP2C19 для определения оптимальных доз ИПП в поддерживающей терапии ГЭРБ.

Все схемы эрадикации *H. pylori* включают ИПП вместе с антимикробными препаратами. Роль ИПП заключается в повышении pH в желудке, что переводит бактерии в метаболически активное состояние, в котором они более чувствительны к антибиотикам [40]. Кроме того, повышение pH увеличивает стабильность антибактериальных препаратов. Генотип CYP2C19 влияет на результаты эрадикации *H. pylori*. В частности, аллели CYP2C19 со сниженной функцией были связаны с лучшими показателями эрадикации из-за пониженного клиренса ИПП и более высоких уровней ИПП в плазме крови. Самые низкие темпы уничтожения бактерий наблюдались у NM по сравнению с IM и RM (52,2, 72,1 и 84,6% соответственно). Повышение дозы ИПП у пациентов с фенотипом NM сопровождалось увеличением уровня эрадикации *H. pylori* примерно до 80% [41], что подтверждает необходимость повышения дозы при фенотипах NM.

Носители полиморфного варианта гена CYP2C19 с повышенной активностью (UM и RM) имеют риск терапевтической неудачи применения ИПП [42] и нуждаются в повышении их дозы.

На основании данных литературы, доступных на сегодняшний день, можно заключить, что полиморфизм гена CYP2C19 следует учитывать при применении практически всех ИПП. При этом стоит обратить внимание на то, что рабепразол, судя по его метаболическому пути, меньше всего подвержен влиянию вариативности CYP2C19. Более того, разделение суточной дозы рабепразола 10 мг на 2 приема по 5 мг не дает терапевтического преимущества в отношении ингибирования кислоты по сравнению с однократным приемом 10 мг 1 р/сут независимо от генотипа CYP2C19 [43].

CYP2C19 и нежелательное действие ИПП

Побочными эффектами лекарственного препарата называют те, которые доказанно имеют причинно-следственную связь с приемом лекарства. Лучшим доказательством связи нежелательного эффекта с препаратом является моделирование в эксперименте. У ИПП, несмотря на прекрасный профиль безопасности, имеется целый ряд побочных эффектов. В первую очередь это снижение биодоступности тех веществ, всасывание которых зависит от кислотности желудочного сока. Снижение продукции кислоты влечет за собой снижение абсорбции таких веществ, как железо, кальций, магний, витамин B₁₂. Однако проявления ионного дисбаланса обычно фиксируются при длительном (более года) применении ИПП.

Имеются данные, что использование ИПП связано с увеличением риска гипомagneмии на 40% по сравнению с теми случаями, когда ИПП не применяются (около 110 000 пациентов) [44].

Практически все побочные эффекты лекарственных препаратов являются дозозависимыми, за исключением идиосинкразии и аллергии. Поэтому увеличение концентрации действующего вещества по любой причине (например, снижение скорости метаболизма в печени) повышает риск проявления и тяжести побочных эффектов. Отличный профиль безопасности и отсутствие кумуляции обеспечили ИПП возможность длительного и, зачастую, пожизненного применения. Безрецептурный отпуск препаратов ИПП привел к ситуации, когда их слишком часто используют не по показаниям. Многочисленные обсервационные исследования связывают длительное использование ИПП с множеством таких нежелательных явлений, как инфекции, заболевание почек, остеопороз, переломы костей и деменция [7]. Причинно-следственная связь в большинстве этих случаев не доказана, но выявленные ассоциации зачастую вызывают озабоченность.

Связь между приемом ИПП и повышенной частотой инфекций побудила Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) опубликовать предупреждение о риске повышения частоты инфицирования *Clostridium difficile* при использовании ИПП [45].

Еще одно нежелательное действие ИПП связано с заболеванием почек. Недавний анализ данных пациентов из исследования Atherosclerosis Risk in Communities (n=10 439), за которыми наблюдали в течение 13,9 года, показал, что распространенность хронических болезней почек на 50% выше у пациентов, принимавших ИПП, по сравнению с непринимавшими. Кроме того, использование ИПП связано с остеопорозом и переломами. Недавний метаанализ 18 обсервационных исследований показал, что риск перелома позвоночника, перелома бедра и других переломов у пользователей ИПП на 58, 26 и 33% соответственно выше, чем у не использующих ИПП [46].

Длительное использование ИПП также связывают с риском деменции и риском смерти. В тех эпидемиологических исследованиях, в которых оценивали дозы ИПП, показано, что заявленные риски повышаются при использовании более высоких доз [47]. Интерпретация приведенных данных о рисках длительного применения ИПП не учитывает тот очевидный факт, что пациенты получали ИПП по показаниям, т. е. страдали кислотозависимыми заболеваниями. Сравнение их параметров (всех приведенных выше рисков) с параметрами пациентов, не нуждающихся в кислотосупрессии, как минимум странно. Само наличие такого тяжелого заболевания (требующего длительного применения ИПП) очевидно утяжеляет анамнез пациентов со всеми вытекающими из этого рисками. Более адекватной группой сравнения могла бы послужить группа пациентов с кислотозависимыми заболеваниями, не получающих ИПП, однако этические аспекты не позволяют оставить пациентов без наилучшей помощи, которой и являются ИПП. Пока не доказана причинно-следственная связь перечисленных рисков с приемом ИПП, их относят к нежелательным сопутствующим явлениям.

Крупные эпидемиологические исследования не дают представления о влиянии генотипа CYP2C19 на частоту побочного действия ИПП. Два небольших фармакогенетических исследования указывают на возможность такой связи. Lima et al. [48] оценили связь между генотипом CYP2C19 и респираторными побочными эффектами, включая инфекции верхних дыхательных путей и боль в горле у детей, получавших лансопразол. Результаты этого исследования

показали, что средние концентрации ИПП в плазме у детей с фенотипом IM или PM (определяемые как наличие одного или более *2, *3, *8 или *9 аллелей, n=45) были выше, чем у NM (без полиморфных аллелей, n=91). Носительство полиморфных генов также было связано с более высокой частотой инфекций верхних дыхательных путей у IM и M, чем у NM, которая также была выше, чем у детей группы плацебо (69, 60 и 48% соответственно). Эти данные позволяют предположить, что частота респираторных нежелательных явлений у PM может быть связана с более высокими концентрациями лекарственного средства, что является предотвратимым нежелательным явлением, которое может быть смягчено снижением дозы (дозированием с поправкой на генотип).

В другом исследовании [49] изучена связь между генотипом CYP2C19 и контролем астмы у детей, которые были классифицированы как IM, PM или NM и принимали лансопразол. Через 6 мес. лечения у детей с фенотипом IM или PM отмечен рост частоты обострения астмы по сравнению с детьми с фенотипом NM (+0,16 против -0,13, p=0,02) и плацебо (+0,16 против -0,23, p<0,01). Авторы делают вывод, что ухудшение контроля астмы у IM и PM может быть связано с учащением развития инфекции верхних дыхательных путей.

ДОСТУПНЫЕ РУКОВОДСТВА ПО КЛИНИЧЕСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ДАННЫХ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ ИПП

В маркировку ИПП (по FDA) внесена фармакогенетическая информация для того, чтобы подчеркнуть влияние генотипа CYP2C19 на параметры их фармакокинетики, но не даны конкретные рекомендации по изменению дозы. Эта информация доступна в разделе «Маркировка лекарств» в PharmGKB [32] (<http://www.pharmgkb.org>).

В руководствах по применению данных фармакогенетики CPIC [7] и DPWG [8] указаны рекомендации по использованию генетической информации для выбора и назначения лекарств. В настоящее время DPWG дает рекомендации по дозировке четырех из шести ИПП: омепразола, эзомепразола, пантопразола и лансопразола — препаратов, метаболизм которых в большей степени зависит от CYP2C19. Рекомендовано увеличение дозы у UM и RM на 400, 200 и 100–200% для пантопразола, лансопразола и омепразола соответственно [8]. Для эзомепразола, метаболизм которого меньше зависит от CYP2C19, рекомендовано увеличение дозы на 50–100%. Однако нет рекомендаций для пациентов с фенотипами IM и PM.

Другие рекомендации по дозированию ИПП на основе генотипа были представлены Lima et al. [50]. Авторы рекомендовали увеличение дозы на 50–100% для RM и UM соответственно, независимо от используемого ИПП. Для IM и PM они рекомендуют снижение дозы ИПП на 60%. В своих рекомендациях они не принимали во внимание данные об участии CYP2C19 в метаболизме разных ИПП, и поэтому рекомендации были представлены для всех ИПП.

Прошлым летом PharmGKB и CPIC объединились с ClinGen, чтобы добавить к ресурсу тщательно отобранную информацию по фармакогеномике, которая определяет клиническую значимость генов и их вариантов в геноме человека (<https://cpicrgx.org/>). В руководстве CPIC обобщены литературные данные и представлены терапевтические рекомендации для омепразола, лансопразола, пантопразола, декслансопразола на основе генотипа CYP2C19 (табл. 2).

Таблица 2. Терапевтические рекомендации по выбору схем назначения ИПП в зависимости от генотипа CYP2C19 и фенотипа [24]

Фенотип	Значение для фенотипических показателей	Терапевтическая рекомендация	Сила рекомендации	
			омепразол, лансопразол, пантопразол	декслансопразол
UM	Снижение плазменной концентрации ИПП по сравнению с NM; повышенный риск терапевтической неудачи	Увеличьте начальную суточную дозу на 100%. Суточная доза может быть разделена на несколько приемов. Следите за эффективностью	Н/О	Н/О
RM	Снижение плазменной концентрации ИПП по сравнению с NM; повышенный риск терапевтической неудачи	Стандартная начальная суточная доза. Рассмотрите возможность увеличения дозы на 50–100% для лечения инфекции <i>H. pylori</i> и эрозивного эзофагита. Суточная доза может быть разделена на несколько приемов. Следите за эффективностью	У	Н/О
NM	Нормальный метаболизм ИПП; могут иметь повышенный риск терапевтической неудачи по сравнению с RM	Стандартная начальная суточная доза. Рассмотрите возможность увеличения дозы на 50–100% для лечения инфекции <i>H. pylori</i> и эрозивного эзофагита. Суточная доза может быть разделена на несколько приемов. Следите за эффективностью	У	Н/О
Скорее всего, IM	Вероятно, увеличилась концентрация ИПП в плазме по сравнению с NM; вероятен повышенный шанс эффективности и риск потенциальной токсичности	Стандартная начальная суточная доза. При длительной терапии (>12 нед.) и достижении эффективности рассмотрите возможность снижения суточной дозы на 50% и следите за эффективностью	Н/О	Н/О
IM	Повышенная концентрация ИПП в плазме по сравнению с NM; повышенный шанс эффективности и риск потенциальной токсичности	Стандартная начальная суточная доза. При длительной терапии (>12 нед.) и достижении эффективности рассмотрите возможность снижения суточной дозы на 50% и следите за эффективностью	Н/О	Н/О
Вероятно, RM	Вероятна повышенная концентрация ИПП в плазме по сравнению с NM; вероятен повышенный шанс эффективности и риск потенциальной токсичности	Стандартная начальная суточная доза. При длительной терапии (>12 нед.) и достижении эффективности рассмотрите возможность снижения суточной дозы на 50% и следите за эффективностью	У	Н/О
RM	Повышенная концентрация ИПП в плазме по сравнению с NM; повышенный шанс эффективности и риск потенциальной токсичности	Стандартная начальная суточная доза. При длительной терапии (>12 нед.) и достижении эффективности рассмотрите возможность снижения суточной дозы на 50% и следите за эффективностью	У	Н/О

Примечание. Н/О – необязательные, У – умеренные.

Рекомендации CPIC отражают консенсус экспертов, основанный на клинических данных и рецензируемой литературе, доступной на момент их написания, и предназначены только для клиницистов как помощь в принятии решений, а также для определения вопросов для дальнейших исследований. Рекомендации ограничены по объему и неприменимы к вмешательствам или конкретным заболеваниям. Они не учитывают все индивидуальные вариации среди пациентов и не могут рассматриваться как включающие все надлежащие методы лечения или исключающие другие методы лечения. Соблюдение любого руководства является добровольным, и окончательное решение относительно его применения принимается исключительно врачом и пациентом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существует множество доказательств влияния вариативности CYP2C19 на фармакокинетику ИПП, однако фармакогенетика CYP2C19 не нашла широкого применения в клинической практике. Необходимы дополнительные исследования для того, чтобы разработать четкие рекомендации по выбору препарата и подбору схемы применения ИПП, основанные на генотипе CYP2C19 у пациента. Это поможет оптимизировать терапию кислотозависимых заболеваний, в т. ч. контроль ГЭРБ и эрадикацию *H. pylori*, а также снизить риск нежелательных явлений.

Различия во вкладе CYP2C19 в метаболизм отдельных ИПП заставили поднять вопрос о том, следует ли проводить дозирование на основе генотипа одинаково для всех ИПП или в степени, пропорциональной интенсивности метаболизма через CYP2C19. В наименьшей степени от фенотипа метаболического статуса пациентов зависят свойства рабепразола, так как его метаболизм и фармакокинетика отличаются от других ИПП. Это приводит к меньшей вариативности фармакокинетики рабепразола у широкого круга пациентов с кислотозависимыми заболеваниями, особенно у пациентов с различными генотипами CYP2C19. Фармакодинамический профиль рабепразола характеризуется более быстрым подавлением секреции соляной кислоты по сравнению с другими ИПП, и это также не зависит от генотипа CYP2C19. Благоприятный фармакокинетический и фармакодинамический профиль рабепразола приводит к предсказуемому (в отличие от других ИПП) достижению терапевтической цели как у NM, так и у RM. Поэтому единственный из ИПП, для которого на текущий момент не требуется коррекция дозы в зависимости от генотипа, это рабепразол.

Дальнейшее расширение фармакогенетических исследований позволит объединить и уточнить рекомендации по выбору и дозированию ИПП, ориентированным на конкретный генотип.

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

Эффективность, безопасность и приверженность лечению внутривенными бисфосфонатами при постменопаузальном остеопорозе

Д.м.н. И.Б. Беляева

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

РЕЗЮМЕ

Постменопаузальный остеопороз (ОП) — один из самых частых клинических вариантов остеопороза. В обзоре представлены основные этапы патогенеза ОП, напрямую связанные с формированием дефицита эстрогенов и нарушением процессов костного ремоделирования. Особое внимание уделено вопросам эффективности и безопасности назначения бисфосфонатов (БФ) при постменопаузальном ОП, которые являются препаратами первой линии в лечении этой патологии. Представлена способность БФ подавлять патологическую резорбцию костной ткани и стимулировать костеобразование. Освещены данные международных плацебо-контролируемых и российских наблюдательных исследований, которые свидетельствуют о высокой эффективности ибандроновой кислоты (ИК). Отмечено, что внутривенное введение ИК 3 мг 1 раз в 3 мес. приводит к восстановлению костного обмена, увеличению минеральной плотности костной ткани и прочности кости, снижает риск позвоночных и внепозвоночных переломов в группе больных высокого риска. Анализ результатов динамического наблюдения за пациентами, получавшими ИК, свидетельствует о ее последствии в течение 12-месячного периода после окончания лечения в отношении сохранения минеральной плотности кости позвонков. Преимуществом внутривенного введения ИК является возможность ее назначения пациентам с патологией желудочно-кишечного тракта (язвы пищевода, эзофагит), а также урежение кратности применения (1 раз в 3 мес.), что повышает приверженность терапии.

Ключевые слова: постменопаузальный остеопороз, бисфосфонаты, ибандроновая кислота, комплаентность, сердечно-сосудистый риск.

Для цитирования: Беляева И.Б. Эффективность, безопасность и приверженность лечению внутривенными бисфосфонатами при постменопаузальном остеопорозе. РМЖ. 2021;4:74–77.

ABSTRACT

Efficacy, safety, and adherence to intravenous bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis

I.B. Belyaeva

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

Postmenopausal osteoporosis is one of the most common clinical types of osteoporosis. The article presents the main stages of the osteoporosis pathogenesis, directly related to the formation of estrogen deficiency and bone remodeling disorder. Particular attention is paid to the efficacy and safety of bisphosphonates (BP) administration, which are the first-line drugs in the treatment of this pathology. The article also presents the ability of BP to inhibit pathological bone resorption and stimulate bone formation and highlights the data of international placebo-controlled and Russian follow-up studies, which indicate the high efficacy of ibandronic acid (IA). It was noted that the use of IA with intravenous administration of 3 mg once every 3 months leads to the restoration of bone metabolism, an increase in bone mineral density (BMD) and strength, and reduces the risk of vertebral and extravertebral fractures in high-risk patients. Analysis of the results concerning the dynamic follow-up of patients receiving IA indicates its aftereffect during the 12 months after the end of treatment for the preservation of the spine BMD. The benefit of ibandronate intravenous administration route is the possibility for patients with gastrointestinal pathology (esophageal ulcers, esophagitis), as well as a reduction in the frequency of use (once every 3 months), which increases adherence to therapy.

Keywords: postmenopausal osteoporosis, bisphosphonates, ibandronic acid, compliance, cardiovascular risk.

For citation: Belyaeva I.B. Efficacy, safety, and adherence to intravenous bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis. RMJ. 2021;4:74–77.

ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз (ОП) является метаболическим заболеванием скелета, которое характеризуется снижением костной массы, нарушением ее микроархитектоники, а также развитием переломов при минимальной травме (так называемые низкоэнергетические переломы) [1–3]. Установлено, что подавляющее число случаев ОП приходится на постменопаузальный и сенильный его варианты, кото-

рые составляют более 85% от всех его клинических вариантов. Так, в течение первых 5 лет после прекращения регулярного менструального цикла дефицит костной массы составляет более 30% от всего дефицита, который формируется в течение всей жизни [4, 5].

Главную роль в патогенезе постменопаузального ОП играет дефицит вырабатываемого яичниками эстрогена, который модулирует костное ремоделирование посред-

ством регулирования процессов продукции цитокинов и факторов роста [6]. Наиболее частыми локализациями переломов в постменопаузе являются позвонки (компрессионные переломы), проксимальные отделы плечевой и бедренной костей, дистальный отдел предплечья. Показано, что при постменопаузальном ОП для женщины в возрасте 50 лет и старше риск перелома позвоночника, шейки бедра, костей запястья, а также любого из трех участков скелета составляет соответственно 15,5, 17,5, 16,0 и 39,7% [7].

Риск переломов при остеопорозе напрямую связан с факторами риска падений, среди которых выделяют эндогенные: возрастные нарушения (функции мышц, когнитивные способности и т. д.), боль, различные заболевания (остеоартрит, эпилепсия и т. д.), особенности образа жизни (алкоголизм, наркомания, прием лекарственных препаратов — морфина, антигипертензивных и т. д.) и экзогенные (неудобная обувь, особенности рельефа) [8]. Следовательно, основополагающими стратегиями ведения пациентов с ОП могут являться: профилактика первичных и повторных переломов костной ткани, стабилизация или увеличение костной массы, улучшение качества жизни. Увеличение комплаентности в лечении таких пациентов можно обеспечить использованием безопасного способа приема препарата, максимальным снижением нежелательных эффектов и стоимости, а также удобством приема препарата.

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОП

Патогенетические этапы развития постменопаузального ОП напрямую связаны с дефицитом эстрогенов и участием иммунных механизмов в регуляции остеокластогенеза. В многочисленных исследованиях продемонстрирована лидирующая роль в регуляции функции остеокластов макрофагального колониестимулирующего фактора и лиганда — активатора рецептора ядерного фактора κB (RANKL). Определена прямая взаимосвязь между дефицитом эстрогенов, стимуляцией активности RANKL и гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α) [6]. В последние годы установлена патогенетическая роль IL-7 в инициации остеокластогенеза, пусковым фактором в увеличении продукции которого также выступает дефицит эстрогенов. Являясь фактором роста гемопоэтических клеток, этот цитокин стимулирует пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов в тимусе и костном мозге. Повышению активности Т-лимфоцитов способствует также снижение синтеза трансформирующего фактора роста фибробластов β , который формируется на фоне дефицита эстрогенов. Следствием цитокинового дисбаланса, активации Т-лимфоцитов является дефицит остеопротегина. Известно, что последний обеспечивает баланс костеобразования и ее резорбции, а его функциональная недостаточность приводит к пролиферации остеокластов, и, следовательно, к нарушению микроархитектоники кости и к снижению ее прочности [1, 7].

В формировании ОП высока роль дефицита витамина D и недостаточного поступления кальция в костную ткань, что обуславливает развитие вторичного гиперпаратиреоза и запускает медленную потерю костной массы (рис. 1). Кроме того, в период менопаузы дефицит кальция и витамина D связан с секреторной недостаточностью кишечной лактазы и формированием синдрома мальабсорбции, ко-

торые приводят к значительному уменьшению поступления кальция с пищей. Немаловажными причинами развития ОП являются: недостаток инсоляции и нарушение синтеза витамина D в коже, нарушения координации, а также формирование дефицита α -гидроксилазы вследствие сниженной синтетической функции почек [9].

Определена роль дефицита некоторых микроэлементов в формировании ОП. Так, недостаток магния тормозит образование фосфата кальция, а дефицит марганца вызывает изменение структуры хряща и соединительной ткани. Дефицит железа связан с расширением костномозговых пространств и деформацией скелета вследствие гиперплазии костного мозга из-за неэффективного эритропоэза. Дефицит меди нарушает ковалентные поперечные связи пептидных цепей в коллагеновых и эластических волокнах соединительной ткани [1].

Таким образом, патогенез ОП носит гетерогенный, многоступенчатый характер, что предполагает комплексный подход к его терапии.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ БИСФОСФОНАТОВ В КОРРЕКЦИИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОП

Бисфосфонаты (БФ), обладая антирезорбтивными свойствами, являются основными препаратами, используемыми для коррекции метаболических нарушений, ассоциированных с ОП [9]. Основной клеткой-мишенью для БФ выступает остеокласт. Попадая в клетку путем эндоцитоза, БФ сначала находятся во внутриклеточных везикулах, затем поступают в цитозоль и пероксисомы, где реализуют свое биохимическое действие, связываясь с фарнезилпирофосфатсинтазой, которая блокирует синтез фарнезилдифосфата, необходимого для образования геранилгеранилпирофосфата [10]. Этот путь блокирует модификацию сигнальных белков, необходимых для нормального функционирования остеокласта [11, 12]. Кроме того, БФ увеличивают выживаемость остеоцитов, что способствует уменьшению частоты их активации и предупреждению потери костной ткани у женщин в постменопаузе [13]. Анаболические эффекты БФ реализуются за счет торможения апоптоза остеобластов.

В лечении постменопаузального ПО используются следующие азотсодержащие БФ: алендроновая кислота, ризедронат в виде таблеток (кратность приема 1 р/нед.), ибандроновая кислота, доступная в виде таблеток (кратность приема 1 р/мес.) и раствора для внутривенного введения (кратность 1 раз в 3 мес.) и золедроновая кислота для внутривенного введения (кратность 1 р/год).

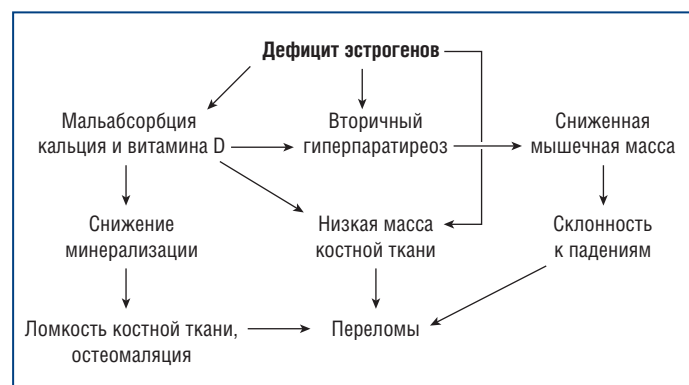


Рис. 1. Схема патогенеза постменопаузального ОП

Эффективность всех доступных в России БФ была доказана результатами многоцентровых двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РКИ) [14–18]. Косвенные сравнения эффективности БФ в различных возрастных группах доказали свое равнозначное влияние на предупреждение повторных переломов позвонков и внепозвоночных переломов в старшей возрастной группе с переломами позвонков и выраженным снижением минеральной плотности кости (МПК) (алендронат, ибандронат, золедронат), в т. ч. у пациентов с уже имеющимся переломом бедра (золедронат). Продемонстрирована эффективность БФ в старшей возрастной группе (старше 65 лет) с переломами в анамнезе и/или со снижением МПК в шейке бедренной кости менее $-2,5$ (алендронат, золедронат). Интегральный анализ данных РКИ применения БФ (общее количество пациентов — 23 769) показал снижение риска переломов позвонков (-59% ; ОШ 0,413, 95% ДИ 0,279–0,612), переломов бедра (-29% ; ОШ 0,711, 95% ДИ 0,616–0,820), внепозвоночных переломов (-21% ; ОШ 0,796, 95% ДИ 0,739–0,858).

У больных, приверженных лечению, показано снижение риска развития клинически выраженных переломов позвонков (-32% ; ОШ 0,680, 95% ДИ 0,592–0,780), переломов бедра (-38% ; ОШ 0,622, 95% ДИ 0,462–0,837), внепозвоночных переломов (-19% ; ОШ 0,812, 95% ДИ 0,733–0,900) по сравнению с показателями пациентов с низкой комплаентностью [19].

МЕСТО ИБАНДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ТЕРАПИИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОП

Ибандроновая кислота (ИК) является азотсодержащим БФ, который стандартизирован для профилактики и лечения постменопаузального ОП. Установлено, что ИК является одним из наиболее эффективных БФ [20]. Она достоверно увеличивает МПК, снижает риск позвоночных и внепозвоночных переломов в группе больных высокого риска при ее ежемесячном пероральном приеме внутрь или внутривенном введении 3 мг 1 раз в 3 мес. [21]. Эффективность ИК представлена в рамках международного рандомизированного исследования DIVA [21, 22]. В этом исследовании было продемонстрировано отсутствие достоверных различий в динамике МПК и маркеров костной резорбции при следующих способах применения ИК: внутривенно по 2 мг каждые 2 мес., или по 3 мг каждые 3 мес., или перорально по 2,5 мг ежедневно. Через 1 год применения ИК при контрольном исследовании пациентов в группах сравнения (инъекционное внутривенное введение по 2,0 мг каждые 2 мес., или по 3,0 мг каждые 3 мес., или пероральный прием по 2,5 мг ежедневно) показатели МПК при исследовании в поясничном отделе позвоночника увеличились соответственно на 3,8, 5,1 и 4,8%.

Представленные данные четко продемонстрировали преимущество использования ИК в виде внутривенного введения 1 раз в 2 или 3 мес. по сравнению с ежедневным пероральным приемом препарата, т. е. инъекционный путь введения ИК является эффективной альтернативой его пероральному применению.

Следующим этапом оценки результатов РКИ (MOBILE и DIVA) явилось определение годовой кумулятивной дозы ИК [22, 23], которая составила 5,5 мг с учетом абсорбции. Установлено, что эта кумулятивная доза ИК позволяет существенно снизить риск позвоночных и внепозвоночных переломов у пациентов с постменопаузальным ОП.

Следовательно, внутривенное применение ИК 1 раз в 3 мес. в дозе 3 мг для лечения постменопаузального ОП обеспечивает его накопительную годовую дозу 10,8 мг и прирост МПК в поясничном отделе позвоночника и бедренной кости. С учетом полученных данных ИК в дозе 3 мг внутривенно ежеквартально применяется для терапии постменопаузального ОП в США и Европе.

Как уже упоминалось ранее, успех лечебных стратегий ОП основан на длительной, иногда пятилетней непрерывной лекарственной терапии, а низкая комплаентность больных обуславливает сохраняющийся риск переломов.

Определены важные условия безопасного применения пероральных форм БФ: прием препарата за 60 мин до завтрака и нахождение в вертикальном положении в течение 40 мин после его приема. Пероральные БФ абсолютно противопоказаны пациентам с заболеваниями пищевода (ахалазия или стриктура). Внутривенные БФ, при введении сразу попадающие в системный кровоток, становятся препаратами выбора для пациентов с любыми проблемами ЖКТ или непереносимостью пероральных форм. Назначение этой формы ИК пациентам с ОП повышает приверженность лечению при сохранении эффективности и безопасности. В целом основными преимуществами внутривенного введения ИК и, в частности, нового российского дженерика Резовива, являются длительные (до 3 мес.) интервалы между введениями, отсутствие связи с приемом пищи и особым положением тела после приема препарата, а также безопасность применения при патологии ЖКТ. Кроме того, выбор в пользу внутривенной формы препарата следует делать при ведении пациентов с непереносимостью, тех, кто не может соблюдать требования к приему пероральных форм (рис. 2). Возможность введения препарата 1 раз в 3 мес. обусловлена 100% биодоступностью, обеспечивающей годовую кумулятивную дозу [1, 9].

В клиническом наблюдательном исследовании Г.Н. Романов и соавт. [24] оценивали влияние внутривенной формы введения ИК на показатели МПК у 30 женщин с ОП в возрасте от 50 до 80 лет. Верификация диагноза основывалась на определении Т-критерия в исследуемых зонах согласно рекомендациям ВОЗ. Оценивали абсолютные значения МПК в поясничных позвонках (LIII–LV), в проксимальном отделе бедра и шейке бедренной кости исходно и через 1 год после лечения. После 4 инфузий ИК отмечался достоверный прирост абсолютных показателей МПК в изучаемых зонах. За весь период наблюдения не было зарегистрировано новых переломов, в то время как к началу исследования 30% пациенток имели низкоэнергетические переломы.

В последнее время большое внимание уделяется кардиоваскулярной безопасности лекарственных средств, применяемых пациентами с коморбидными сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые выявляются у 70% пациентов с ОП. Более того, потерю МПК в настоящее время ряд авторов рассматривают как фактор риска атеросклеротического поражения коронарных артерий. В связи с доказанным риском нефатальных сердечно-сосудистых осложнений при применении стронция ранелата особое внимание уделяется кардиоваскулярной безопасности БФ. Имеются доказательства безопасности применения БФ у больных с ишемической болезнью сердца. Было показано, что БФ уменьшают кальцификацию стенок артерий, но не влияют на жесткость артерий или вероятность раз-

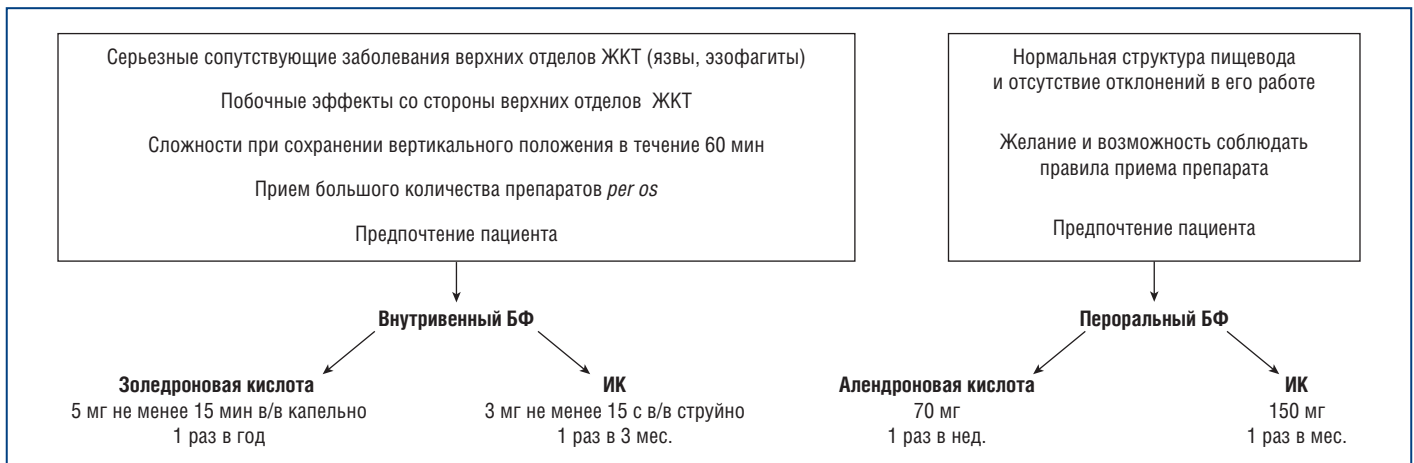


Рис. 2. Алгоритм выбора оптимального БФ при постменопаузальном ОП [19]

вития сердечно-сосудистого события. Бисфосфонаты, как правило, снижают риск сердечно-сосудистой смерти и смертность от всех причин. Следовательно, их следует рекомендовать для патогенетической терапии ОП у коморбидных пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [25, 26].

Серьезным побочным эффектом длительного применения БФ являются атипичные субтрохантерные переломы бедренной кости [26]. Между тем это осложнение развивается крайне редко и только при длительном (5 лет и более) применении БФ. Этот факт учитывают рекомендации по рациональному применению БФ у пациентов с ОП в течение 5 лет без риска развития атипичных переломов. В дальнейшем рассматривается возможность «лекарственных каникул» у пациентов с низким риском переломов. При высоком риске переломов терапия БФ должна быть продолжена под строгим контролем маркеров костной резорбции [1, 19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение ИК при постменопаузальном ОП в виде внутривенного введения 1 раз в 3 мес. в дозе 3 мг подтвердило свою высокую эффективность в международных рандомизированных исследованиях и наблюдательных российских исследованиях. Такой вывод основан на доказанности прироста МПК и сохраняющихся низких показателях маркеров костной резорбции в течение 12 мес. после последнего введения препарата. Важным преимуществом внутривенного введения ИК является благоприятный профиль безопасности для пациентов с поражениями ЖКТ и удобство применения, что повышает приверженность лечению. Применение ИК безопасно для коморбидных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Благодарность

Редакция благодарит ООО «Фарм-Синтез» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Литература

1. Мазуров В.И., ред. Клиническая ревматология. М.: Е-НОТО; 2021. [Mazurov V.I., ed. Clinical rheumatology. M.: E-NOTO; 2021 (in Russ.).]
2. Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю. и др. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы). Травматология и ортопедия России. 2018;24(1):155–168.

[Lesnyak O.M., Baranova I.A., Belova K. Yu. et al. Osteoporosis in Russian Federation: epidemiology, socio-medical and economical aspects (review). Traumatology and Orthopedics of Russia. 2018;24(1):155–168 (in Russ.). DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168.

3. Hernlund E., Svedbom A., Ivergård M. et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden: A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). Arch Osteoporos. 2013;8(1–2):136. DOI: 0.1007/s11657-013-0136-1.

4. Фоминых М.П., Попов А.А., Изможерова П.В. и др. Остеопения и остеопороз дистального отдела предплечья у женщин в климактерии. Терапевтический архив. 2007;(4):40–41. [Fominykh M.P., Popov A.A., Izmozhherova P.V. et al. Osteopenia and osteoporosis of the distal forearm in women in menopause Terapevticheskii arkhiv. 2007;(4):40–41 (in Russ.).]

5. Лесняк О.М., Торопцова Н.В., Евстигнеева Л.П. Остеопороз. Профилактика и амбулаторное ведение пациентов. Методические рекомендации. М.; 2013. [Lesnyak O.M., Toroptsova N.V., Evstigneeva L.P. Osteoporosis. Prophylaxis and outpatient management of patients. Methodical recommendation. M.; 2013 (in Russ.).]

6. Li L., Wang Z. Ovarian aging and osteoporosis. Adv Exp Med Biol. 2018;1086:199–215. DOI: 10.1007/978-981-13-1117-8_13.

7. Вербовой А.Ф., Пашенцева А.В., Шаронова Л.А. Остеопороз: современное состояние проблемы. Терапевтический архив. 2017;89(5):90–97. [Verbovoy A.F., Pashentseva A.V., Sharonova L.A. Osteoporosis: Current state of the art. Terapevticheskii arkhiv. 2017;89(5):90–97 (in Russ.).]

8. Kersch-Schindl K. Prevention and rehabilitation of osteoporosis. Wien Med Wochenschr. 2016;166(1–2):22–27. DOI: 10.1007/s10354-015-0417-y.

9. Mountjoy C.R., Shrader S.P., Ragucci K.R. Compliance with osteoporosis treatment guidelines in postmenopausal women. Ann Pharmacother. 2009;43(2):242–250. DOI: 10.1345/aph.1L464.

10. Lewiecki E.M., Babbitt A.M., Piziak V.K. et al. Adherence to and gastrointestinal tolerability of monthly oral or quarterly intravenous ibandronate therapy in women with previous intolerance to oral bisphosphonates: a 12-month, open-label, prospective evaluation. Clin Therapeutics. 2008;30(4):605–621. DOI: 10.1016/j.clinthera.2008.04.009.

11. Sheehy O., Kindundu C., Barbeau M., LeLorier J. Adherence to weekly oral bisphosphonate therapy: cost of wasted drugs and fractures. Osteoporos Int. 2009;20(9):1583–1594. DOI: 10.1007/s00198-008-0829-2.

12. Lenart B.A., Neviasser A.S., Lyman S. et al. Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. Osteoporos Int. 2009;20(8):1353–1362. DOI: 10.1007/s00198-008-0805-x.

13. Coxon F.P., Thompson K., Rogers M.J. Recent advances in understanding the mechanism of action of bisphosphonates. Curr Opin Pharmacol. 2006;6:307–312. DOI: 10.1016/j.coph.2006.03.005.

14. Wilkes M.M., Navickis R.J., Chan W.W., Lewiecki E.M. Bisphosphonates and osteoporotic fractures: a cross-design synthesis of results among compliant/persistent postmenopausal women in clinical practice versus randomized controlled trials. Osteoporos Int. 2010;21(4):679–688. DOI: 10.1007/s00198-009-0991-1.

15. Durchschlag E., Paschalis E.P., Zoehrer R. et al. Bone material properties in trabecular bone from human iliac crest biopsies after 3 and 5 year treatment with risendronate. J Bone Miner Res. 2006;21(10):1581–1590. DOI: 10.1359/jbmr.060701.

16. Burr D.B. Summary of ASBMR Task Force on NJ. J. Musculoskelet. Neuronal Interact. 2007;7(4):354–355.

17. Cooper A., Drake J., Brankin E. PERSIST investigators. Treatment persistent with once-monthly ibandronate and patient support vs. once-weekly alendronate: results from PERSIST study. Int. J. Clinical Practice. 2006;60:896–905.

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

Повышение эффективности терапии хронических дерматозов

Профессор Ю.Э. Русак, А.В. Горшкова, к.м.н. Е.Н. Ефанова

БУ ВО «Сургутский государственный университет», Сургут

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: повысить эффективность терапии хронических дерматозов путем включения препарата мелдония в комплексную терапию.

Материал и методы: проведено проспективное исследование, в которое было включено 40 пациентов, из них 24 женщины, с атопическим дерматитом ($n=14$), экземой ($n=14$) и псориазом ($n=12$). Средний возраст пациентов составил 51,3 года. Сопутствующая патология выявлена у 20 пациентов, коморбидное состояние также у 20. В зависимости от получаемого лечения пациенты были разделены на 2 группы по 20 человек. Пациенты 1-й группы с коморбидными заболеваниями в течение 4 нед. получали стандартное лечение с использованием антигистаминных препаратов, наружных глюкокортикостероидов. Пациенты 2-й группы с сопутствующей патологией получали аналогичное лечение согласно стандартной схеме с добавлением мелдония в дозе 500 мг/сут в течение 4 нед. Оценивали частоту рецидивов, продолжительность периодов ремиссии, площадь поражения кожных покровов, насыщенность крови кислородом (SpO_2). Наблюдение за пациентами после окончания терапии проводили в течение 12 мес.

Результаты исследования: исходно все пациенты характеризовались преобладанием парасимпатической нервной регуляции, что проявлялось сильным зудом, бессонницей и снижением трудоспособности. Результатом проведенного лечения с включением мелдония стало уменьшение площади поражения кожных покровов при очередном обострении, увеличение продолжительности безрецидивного периода, сокращение периода обострения до 14 дней, повышение показателя SpO_2 ($p<0,05$) по сравнению с пациентами, получавшими только стандартную терапию.

Заключение: добавление мелдония в комплексную терапию хронических дерматозов на фоне коморбидной и сопутствующей патологии способствует повышению эффективности терапии, улучшению сна и повышению трудоспособности.

Ключевые слова: хронические дерматозы, атопический дерматит, экзема, псориаз, пациенты, мелдоний, коморбидное состояние.
Для цитирования: Русак Ю.Э., Горшкова А.В., Ефанова Е.Н. Повышение эффективности терапии хронических дерматозов. РМЖ. 2021;4:78–80.

ABSTRACT

Improving the treatment efficacy of chronic dermatoses

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

Surgut State University, Surgut

Aim: to increase the treatment efficacy of chronic dermatoses by including meldonium in complex therapy.

Patients and Methods: a prospective study was conducted, which included 40 patients: 24 of them women with atopic dermatitis ($n=14$), eczema ($n=14$) and psoriasis ($n=12$). The median age was 51.3 years. Concomitant pathology was observed in 20 patients, while the other 20 patients had a comorbid condition. Depending on the indicated treatment, the patients were divided into 2 groups of 20 subjects. Group 1 with comorbid diseases received standard treatment using antihistamines, external glucocorticosteroids for 4 weeks. Group 2 with concomitant pathology received similar treatment according to the standard regimen with meldonium addition at a dose of 500 mg/day for 4 weeks. The incidence of relapses, the duration of remission periods, the area of cutaneous lesions, and the values of the SpO_2 index were evaluated. The patients were followed up for 12 months.

Results: initially, all patients were characterized by the predominance of parasympathetic nervous system regulation, which was manifested by severe itching, insomnia and decreased work ability. Treatment result with the inclusion of meldonium was a decrease in the cutaneous lesions area during the next exacerbation, an increase in the duration of the relapse-free period, a reduction in the exacerbation period to 14 days, and an increase in blood oxygen saturation level ($p<0.05$) versus patients who received only standard therapy.

Conclusion: meldonium inclusion in the complex therapy of chronic dermatoses in the setting of comorbid and concomitant pathology increases the therapy efficacy, improves sleep and increases work ability.

Keywords: chronic dermatoses, atopic dermatitis, eczema, psoriasis, patients, meldonium, comorbid condition.

For citation: Rusak Yu.E., Gorshkova A.V., Efanova E.N. Improving the treatment efficacy of chronic dermatoses. RMJ. 2021;4:78–80.

ВВЕДЕНИЕ

Численность хронических дерматозов остается высокой и является актуальной проблемой современной дерматологии. К наиболее часто встречающимся нозологиям в структуре хронических дерматозов относятся атопический дерматит (АД), экзема и псориаз. По данным ВОЗ, кожными заболеваниями страдают свыше 20% всего населения Земли.

Согласно данным литературы в 2016 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 8 604 183 случая заболеваний болезнями кожи и подкожной клетчатки, при расчете на 100 тыс. населения их число составило 5871. Заболеваемость всего населения болезнями кожи и подкожной клетчатки составила 4259 человек на 100 тыс. населения (6 240 955 впервые зарегистрированных заболеваний) [1, 2].

Нередко хронические дерматозы протекают на фоне соматической патологии, отягощающей проявления кожного процесса. Так, при обследовании группы пациентов дерматологического стационара коморбидность была выявлена у 29,5% больных [3, 4]. Большое значение имеют состояние хронического стресса, которое часто встречается у больных, а также характер их профессиональной деятельности (тяжелый физический труд и воздействие неблагоприятных факторов внешней среды) [5].

Проблема АД приобретает в последние годы все большее медико-социальное значение, так как его распространенность неуклонно растет, составляя в различных странах мира от 6% до 25%, а в России — до 35%. Заболеваемость АД среди детей достигает 15–30%, среди взрослого населения — 2–10%. Последние исследования показывают рост заболеваемости АД во всем мире. Раннее начало заболевания в 45% случаев регистрируется в течение первых 6 мес., в 60% — в течение 1-го года жизни, в 85% — в возрасте от 1 года до 5 лет [6]. Изменился патоморфоз заболевания у детей: отмечена более ранняя манифестация (сразу после рождения или в первые 1–2 мес. жизни); увеличилась частота тяжелых форм с расширением площади поражения кожи и число больных с непрерывно рецидивирующим течением, торпидным к традиционной терапии [7].

Экзема — широко распространенное заболевание кожи, которым страдают от 2% до 10% трудоспособного населения, доходя в индустриально развитых странах до 20% [8]. Заболеваемость экземой составляет 30–40% в структуре всех кожных заболеваний, а распространенность среди взрослого населения во всем мире — 1–2%. Заболевание встречается среди всех рас и возрастов, однако женщины болеют чаще мужчин [6, 9].

Псориаз является одним из наиболее распространенных заболеваний кожи. Как показали исследования 2010 г., проведенные международной организацией IFPA, им страдают около 125 млн человек во всем мире [1]. Высокие показатели заболеваемости псориазом в мире (0,6–4,8%) связаны с неясной этиологией, хроническим течением, отсутствием эффективных способов лечения и методов полного излечения. В России распространенность псориаза составляет около 1%. Ежегодно регистрируется около 100 тыс. новых случаев [10]. У 48–67% больных псориазом патологический процесс носит хронический характер [6]. Характер течения псориаза может различаться в зависимости от воздействия факторов внешней среды, а также наличия сопутствующих заболеваний. Более тяжелое течение отмечается у больных с метаболическим синдромом, сахарным диабетом, иммунодефицитом различной этиологии, хроническими инфекциями, алкоголизмом и др. [3, 5, 11, 12].

На основании вышесказанного, в целях повышения эффективности комплексной терапии хронических дерматозов представляется перспективным применение такого препарата, как мельдоний [13]. Являясь антигипоксантом, структурным аналогом гамма-бутиробетаина, находящегося в каждой клетке организма человека, мельдоний оказывает множество положительных эффектов: улучшает метаболизм и энергообеспечение тканей; восстанавливает равновесие между доставкой и потребностью клеток в кислороде; препятствует накоплению токсических продуктов обмена в клетках, защищая их от повреждения; оказывает тонизирующее действие на центральную нервную систему; устраняет функциональные нарушения соматической и вегетативной нервной системы. Мельдоний нашел

применение при снижении трудоспособности, заболеваниях сердечно-сосудистой системы, инсультах, в комплексной коррекции отдаленных последствий нарушений мозгового кровообращения и черепно-мозговых травм, что отражено в инструкции по применению препарата [14–18]. Положительным обстоятельством при назначении мельдония является малый спектр противопоказаний: гиперчувствительность к мельдонию или какому-либо другому компоненту препарата, повышение внутричерепного давления, беременность, период грудного вскармливания, возраст до 18 лет [14]. Среди хронических дерматозов в сочетании с коморбидным состоянием нередко встречаются случаи, когда применение мельдония вполне оправдано.

Цель исследования: повысить эффективность терапии хронических дерматозов путем включения препарата мельдония в комплексную терапию.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В период с февраля 2019 г. по февраль 2020 г. проведено проспективное исследование, в которое включено 40 пациентов с болезнями кожи и подкожно-жировой клетчатки (класс XII по МКБ-10), из них 24 женщины. Средний возраст пациентов составил 51,3 года. Критерии отбора: хронические неинфекционные дерматозы (АД, экзема, псориаз), возраст старше 18 лет. Исследование проведено с соблюдением этических медико-биологических норм, изложенных в Хельсинкской декларации и директивах Европейского сообщества. До включения в исследование от участников было получено письменное информированное согласие.

Четырнадцать пациентов страдали АД, 14 — экземой, 12 — псориазом. Сопутствующая патология, отмеченная у 20 (50%) пациентов, проявлялась в заболеваниях органов дыхания — у 7 (17,5%) человек, нервной системы — у 5 (12,5%), опорно-двигательного аппарата — у 5 (12,5%), эндокринной системы — у 3 (7,5%) человек. Остальные пациенты имели то или иное коморбидное состояние, которое выражалось в заболеваниях сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, стенокардия) и желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка, синдром раздраженного кишечника с запорами).

На момент включения в исследование дерматозы были в стадии обострения и соответствовали средней степени тяжести, а соматические заболевания — в стадии ремиссии. Как правило, провоцирующим фактором обострения являлся стресс.

Пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили: 7 человек с АД, 7 — с экземой, 6 — с псориазом. Кроме того, у всех имелось то или иное коморбидное состояние: хронический гастрит и синдром раздраженного кишечника с запорами у пациентов с АД; хронический гастрит и язвенная болезнь желудка — у пациентов с экземой; артериальная гипертензия, стенокардия и инфаркт миокарда — у пациентов с псориазом.

Вторую группу составили 7 человек с АД, 7 — с экземой, 6 — с псориазом. Кроме того, у каждого имелась сопутствующая патология. У пациентов с АД отмечался хронический синусит, с экземой — остеохондроз и артроз, с псориазом — артрит и гипотиреоз.

Пациенты 1-й группы в течение 4 нед. получали стандартное лечение: с АД — антигистаминный препарат (цетиризин 10 мг/сут 14 дней), наружно глюкокортикостеро-

ид (мазь метилпреднизолона ацепонат 1 р/сут до 4 нед.); с экземой — антигистаминный препарат (цетиризин 10 мг/сут 14 дней), наружно анилиновый краситель (раствор фукарцина 3 р/сут 7 дней), глюкокортикостероид (крем метилпреднизолона ацепонат 1 р/сут до 4 нед.); с псориазом — наружно глюкокортикостероид (мазь бетаметазон + салициловая кислота 2 р/сут до 4 нед.). Пациенты 2-й группы с сопутствующей патологией получали аналогичное лечение согласно стандартной схеме с добавлением мельдония в дозе 500 мг/сут в течение 4 нед.

Площадь поражения кожных покровов и оценку степени тяжести определяли с помощью индексов: SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) — для пациентов с АД, EASY (eczema area and severity index) — для пациентов с экземой, PASI (Psoriasis Area and Severity Index) — для пациентов с псориазом.

Перед началом лечения все пациенты были консультированы терапевтом с целью определения возможных противопоказаний к назначению мельдония. До и после лечения проводили обследование пациентов неинвазивным методом с помощью прибора «Элокс», который обеспечивает непрерывное вычисление и цифровую индикацию ряда параметров (активности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, степени насыщения гемоглобина кислородом (SpO_2), частоты сердечных сокращений и др.) в режиме реального времени и подает сигнал при выходе значений за пределы нормы [19].

Наблюдение за пациентами после окончания терапии продолжалось в течение 12 мес. Оценивали длительность ремиссии, продолжительность обострений.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 10.1. Для определения различий между показателями в обеих группах был применен непараметрический критерий Краскела — Уоллиса [20]. Критический уровень значимости при проверке нулевых гипотез в данном исследовании был принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты являлись представителями российской популяции, проживали на территории города Сургута и Сургутского района. Средняя длительность проживания на севере составила 17 лет.

Данные обследования пациентов неинвазивным методом с помощью прибора «Элокс» показали преобладание парасимпатической нервной регуляции у всех больных, что проявлялось сильным зудом, бессонницей и снижением трудоспособности.

До лечения по стандартной схеме при АД площадь поражения составила 45%, при экземе — 30%, при псориазе — 50%. У пациентов, получавших комплексное лечение, площадь поражения кожных покровов при АД равнялась 43%, при экземе — 38%, при псориазе — 55%.

Показатель насыщенности крови кислородом (SpO_2) у пациентов 1-й группы до лечения составил: при АД — 96,7%, при экземе — 97,2%, при псориазе — 97,0%; у пациентов 2-й группы — 97,3, 97,0 и 96,9% соответственно. Длительность ремиссии до лечения у пациентов 1-й группы составляла в среднем 3–4 мес., 2-й группы — 4–5 мес.

В результате проведенного лечения отмечена положительная динамика, которая выражалась в длительной ремиссии у пациентов 2-й группы (6–7 мес.) и укорочении

Таблица 1. Сравнение эффективности методов стандартной и комплексной терапии больных хроническими дерматозами

Нозология	Критерий сравнения		
	SpO_2	Площадь поражения кожных покровов	Длительность ремиссии
	Значения критерия Краскела — Уоллиса		
Атопический дерматит	0,025	0,0003	0,031
Экзема	0,036	0,012	0,015
Псориаз	0,001	0,048	0,034

периода обострения до 14 дней в сравнении с больными 1-й группы, получившими лечение по стандартной схеме, у которых отмечен менее длительный период ремиссии — 3–4 мес., продолжительность периода обострения не изменилась. При этом пациенты отрицали взаимосвязь рецидива хронических дерматозов с такими факторами, как стресс, обострение сопутствующих заболеваний, погрешности в питании.

У пациентов 2-й группы после комплексной терапии на момент рецидива площадь поражения кожных покровов стала меньше, чем была при предыдущем обострении. Так, при АД она составила в среднем 33%, при экземе — 28%, при псориазе — 45%. В то же время у пациентов 1-й группы значения данного показателя практически не изменились, составив соответственно 40, 30 и 50%.

После курса стандартной терапии показатель сатурации крови (SpO_2) увеличился: у пациентов с АД достиг уровня 97,7%, у пациентов с экземой — 98,4%, с псориазом — 98,1%. У пациентов, получавших комплексную терапию с включением мельдония, в среднем показатель кислородной насыщенности крови увеличился на 2% и составил: при АД — 99,1%, при экземе — 98,8%, при псориазе — 99,3%.

Результатом комплексного лечения с включением мельдония стало статистически значимое более выраженное влияние на такие показатели, как SpO_2 , площадь поражения кожных покровов и длительность ремиссии (табл. 1), что доказывает его большую эффективность в сравнении со стандартной терапией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе исследования получены данные, свидетельствующие об эффективности комплексной терапии с включением мельдония некоторых хронических дерматозов (псориаза, АД, экземы). У больных отмечались регресс высыпаний, более выраженный в сравнении с традиционной терапией, а также сокращение продолжительности обострения, улучшение сна и общего состояния. По результатам проведенного исследования выделены основные показания к применению мельдония: интенсивный зуд, бессонница, снижение трудоспособности на фоне тяжелого течения заболевания, длительность рецидива, сопутствующие заболевания. Мельдоний представляется весьма перспективным препаратом для комплексного лечения хронических дерматозов.

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



Биологически активная добавка
к пище на основе терпенов

КардиоОрганик® Омега-3



Реклама 03/2021

**ПРИМЕНЕНИЕ ТЕРПЕНОСОДЕРЖАЩИХ
ПРОДУКТОВ СПОСОБСТВУЕТ СНИЖЕНИЮ РИСКА
НАРУШЕНИЯ РАБОТЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ
СИСТЕМЫ**

**ПРИРОДНЫЕ ТЕРПЕНЫ ПИХТЫ СИБИРСКОЙ
СНИЖАЮТ УРОВЕНЬ ХОЛЕСТЕРИНА И
ТРИГЛИЦЕРИДОВ В КРОВИ**

**ОБЛАДАЮТ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫМ ДЕЙСТВИЕМ,
ПОМОГАЮТ ВОССТАНОВЛЕНИЮ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ***

*1.Гольдин Е.Б., Гольдина В.Г. Эколого-биологическое значение терпенов и их практическое использование: методологические аспекты // Экологические системы, их оптимизация и охрана. 2011. Вып. 4. С. 104-111. 2.Лазерус Л.А., Пинигин А.Ф., Пинигина Н.М., Маганова Ф.И., Макаров В.Г. Терпеноидное средство для профилактики и лечения атеросклероза и коррекции метаболического синдрома // ВО 2013/176564 АТ от 28.11.2013; РСТ/RU2012/000423.Пасечниченко В.А. Терпеноиды и стероиды в жизни растений // Успехи биологической химии. М.: Наука, 1991, т.32 - С. 197-221. 4.Пенгетова В.А., Дубовенко Ж.В., Ралдугин В.А., Шмидт Э.П. Терпеноиды хвойных растений. Новосибирск: Наука, 1987. — 97с. 5.Takahashi N, Kawada T, Goto T, et al., "Abietic acid activates peroxisome proliferator-activated receptor-γ (PPARγ) in RAW264.7 macrophages and 3T3-L1 adipocytes to regulate gene expression involved in inflammation and lipid metabolism // FEBS Letters, 2003. vol. 550, no. 1-3, pp. 190-194



8 800 234-83-04
www.initium-pharm.com

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

СГР № RU. 77.99.11.003.R.002404.08.20 от 11.08.2020г. «Витатерпен» марки «Кардиоорганик®»

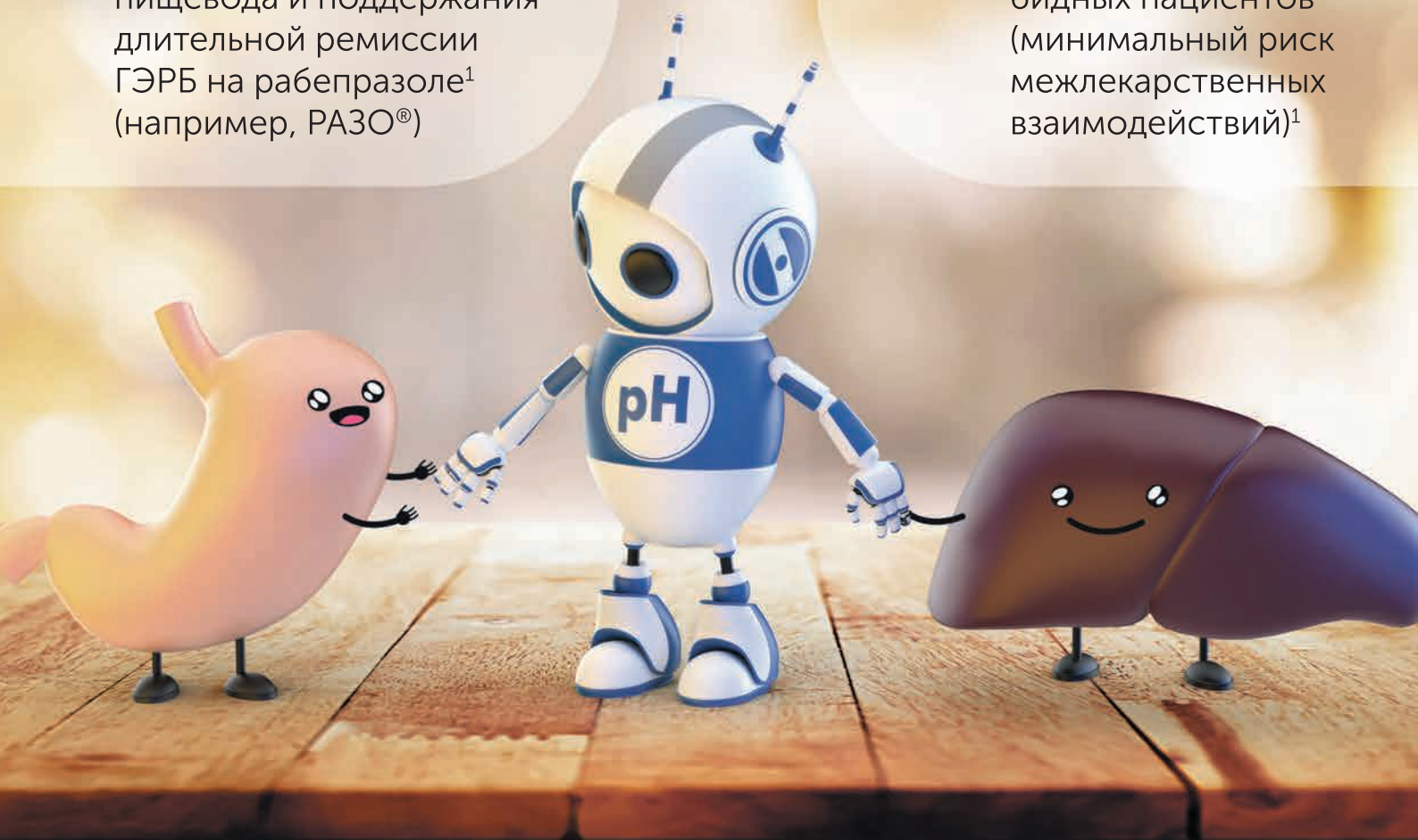
РАЗОбратиться с кислотой без компромиссов

Результат

Высокая частота заживления эрозий пищевода и поддержания длительной ремиссии ГЭРБ на рабепразоле¹ (например, РАЗО[®])

Защита

Рабепразол ИПП выбора у полиморбидных пациентов (минимальный риск межлекарственных взаимодействий)¹



1. В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.С. Трухманов. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2020; 30(4) / Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2020; 30(4)
2. Согласно данным базы ООО «АЙКЬЮВИА Солюшнс» «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ», средняя розничная цена за 1 таблетку лекарственного препарата Разо[®] 20мг №30 в июле 2020 года составила 17 рублей.



17
рублей
за таб²