

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И АЛГОРИТМЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ДЕРМАТОЛОГИЯ

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

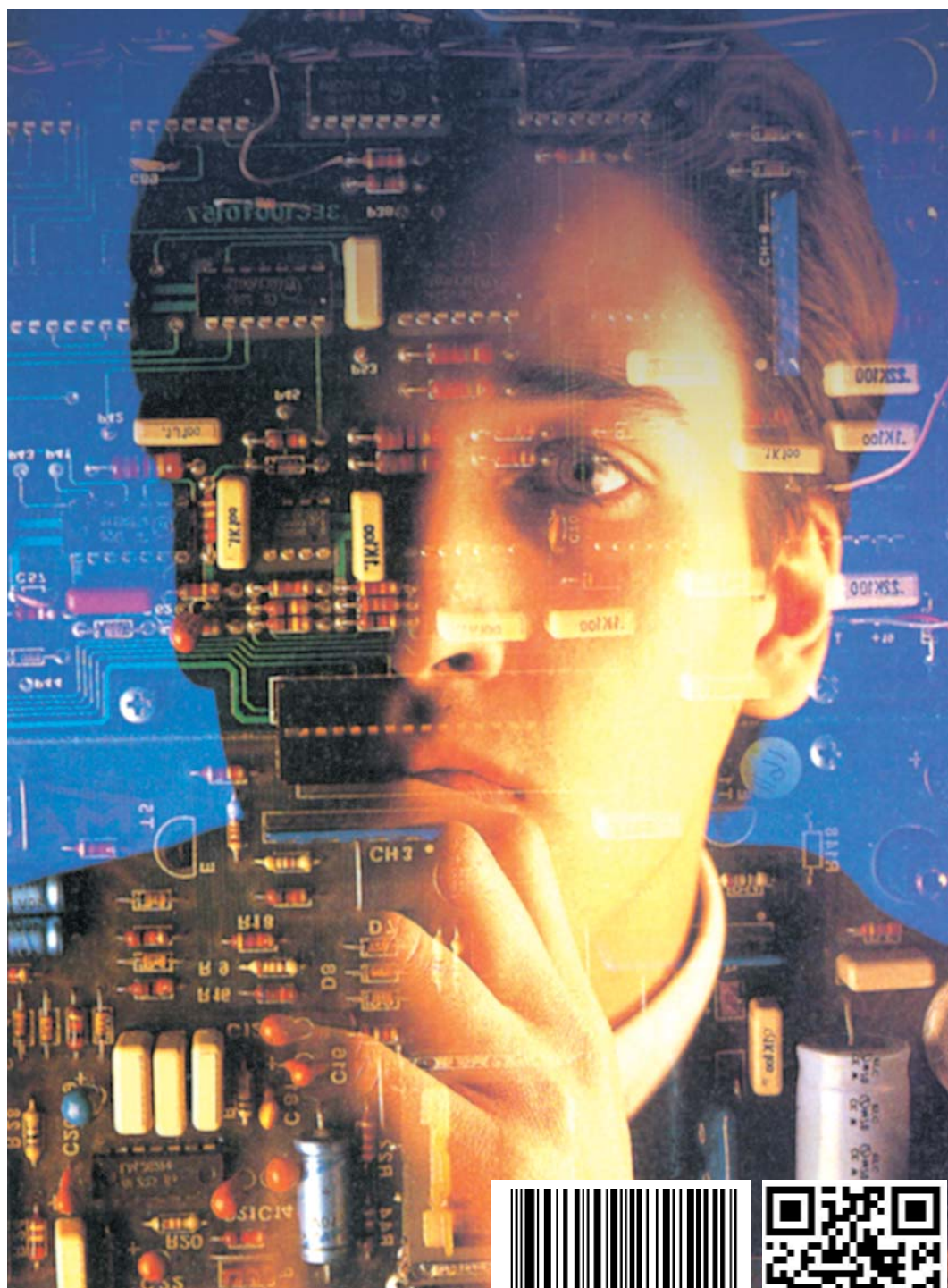
Ведение пациента с недостаточным контролем артериальной гипертензии; разнообразие клинических форм диабетической нейропатии; бактериальные иммуностимуляторы в профилактике инфекционных заболеваний ЛОР-органов

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Влияние метаболического синдрома на формирование и клиническое течение бронхиальной астмы и сердечно-сосудистых заболеваний

ДЕРМАТОЛОГИЯ

Пустулезный псориаз у ВИЧ-инфицированных пациентов; профилактика рецидивов поверхностных микозов кожи; описание клинического случая амиопатического дерматомиозита





**I Московский
Конгресс
Кардиологов**

21-22 Сентября 2017 г.

**Тематическая выставочная
экспозиция**

**Здание Правительства Москвы
(ул. Новый Арбат, 36)**

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе I Московского конгресса кардиологов, который состоится **21-22 сентября 2017 года** в Здании Правительства Москвы.

Конгресс проводится в рамках направления «Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение» под руководством Департамента Здравоохранения города Москвы.

Цель конгресса:

- повышение профессионального уровня и квалификации врачей кардиологов;
- обсуждение актуальных вопросов кардиологии с ведущими мировыми специалистами;
- совершенствование качества оказания специализированной медицинской помощи пациентам с кардиологическими заболеваниями как на амбулаторном, так и на госпитальном этапе;
- обсуждение острых вопросов на стыке специальностей: неврологии, эндокринологии, гематологии и др.;
- внедрение новых современных медицинских технологий в практическое здравоохранение.

Организационно-технический исполнитель:

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

Основные направления:

- кардиология в реальной клинической практике;
- вопросы фундаментальной кардиологии: от науки к практике;
- лечение инсультов: дружба кардиологов и неврологов;
- актуальные вопросы неотложной кардиологии.

Докладчики и аудитория:

В работе конгресса примут участие ведущие мировые, в том числе российские специалисты по клинической и фундаментальной кардиологии, а также по ряду смежных специальностей (неврологии, эндокринологии, гематологии).

Председатель оргкомитета:

Васильева Елена Юрьевна - *д.м.н., профессор*. Главный внештатный специалист кардиолог Департамента здравоохранения города Москвы, руководитель центра атеротромбоза и главный врач ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ», заведующая лабораторией атеротромбоза ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ.

Выставочная экспозиция:

В рамках конгресса организуется тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов.

Время проведения:

21 и 22 сентября 2017 г. с 9.00 до 18.00.

Адрес проведения:

Здание Правительства Москвы (г. Москва, ул. Новый Арбат, 36, Большой конференц-зал).

Посещение конгресса свободное.

Материалы Конгресса предоставляются при регистрации.

Вход по пригласительным билетам

Приглашаем Вас принять участие в работе конференции и выставки!

Координатор проекта: Мезенова Елена Александровна
Менеджеры проекта: Желтякова Ольга Александровна
Тихомирова Валерия Александровна



127055, Москва, ул. Суцневская, д. 25, корп. 1
Т/ф (495) 797-62-92, (499) 750-07-27 (многоканальные)
E-mail: info@imfd.ru
<http://www.imfd.ru>

Содержание:

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И АЛГОРИТМЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

КАРДИОЛОГИЯ

Выбор петлевого диуретика у пациентов с хронической сердечной недостаточностью
Т.В. Горюнова, Ю.Ф. Осмоловская,
И.В. Жиров, С.Н. Терещенко 771

Блокада альдостерона в лечении артериальной гипертензии (аспекты применения эплеренона)
М.А. Гуревич, Н.А. Кузьменко 776

Возможности антигипертензивной терапии при недостаточном контроле артериальной гипертензии
Н.Ш. Загидуллин, Н.Н. Сухарева 780

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания
И.А. Цанова, Л.А. Шаронова, А.Ф. Вербовой 785

Современный взгляд на цели и задачи терапии сахарного диабета 2-го типа
Интервью со Стефано Дель Прато 790

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Местная терапия воспалительных заболеваний глотки
А.В. Гуров, М.А. Юшкина 792

Эффективность бактериальных иммуностимуляторов в терапии и профилактике инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов
А.А. Кривопапов, С.В. Рязанцев,
В.А. Шаталов, С.В. Шервашидзе 797

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Влияние метаболического синдрома на формирование и клиническое течение бронхиальной астмы
Д.В. Петров 804

Гликопиррония бромид в терапии хронической обструктивной болезни легких стабильного течения
О.Н. Титова 808

НЕВРОЛОГИЯ

Современное состояние проблемы пояснично-крестцового болевого синдрома в клинической практике
[Б.В. Дривотинов], А.И. Гаманович 815

Диабетическая нейропатия: разнообразие клинических форм (лекция)
С.В. Котов, И.Г. Рудакова,
Е.В. Исакова, Т.В. Волченкова 822

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Особенности разработки, доклинических и клинических исследований биомедицинских клеточных продуктов
М.А. Тулина, Н.В. Пятигорская 830

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты: природные источники и значение в педиатрической практике
О.А. Громова, И.Ю. Торшин,
И.Н. Захарова, И.К. Томилова, А.Н. Галустян 836

ДЕРМАТОЛОГИЯ

Пустулезный псориаз и уретроокулоосиновидный синдром у ВИЧ-инфицированных пациентов. Клинико-патогенетические параллели
Е.А. Бахлыкова, М.В. Головизнин 845

Дерматомиозит: клинический случай и обзор литературы
Е.В. Орлова, Л.Р. Плиева,
П.М. Пятилова, М.Г. Новосартян 850

Возможности лечения и профилактики рецидивов поверхностных микозов кожи
Е.И. Касихина 854

Протективные эффекты эмолентов
Е.Ф. Лукушкина, В.В. Мещерякова 859

Главный редактор

Каприн А.Д., академик РАН

Редакционная коллегия

Бабанов С.А., профессор, ФГАОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Бельская Г.Н., профессор, ФПДПО ФГАОУ ВО «Южно-уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Челябинск

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

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

Заплатников А.Л., профессор, ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ, Москва

Карпов Ю.А., профессор, ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, Москва

Кириенко А.И., академик РАН, ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

Куташов В.А., профессор, ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ

Лещенко И.В., профессор, ФГАОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург

Логутова Л.С., профессор, ГБУЗ МО «МОНИИАГ», Москва

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

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

Олисова О.Ю., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

Свистушкин В.М., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

Чичасова Н.В., профессор, ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

Яковлев С.В., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

Редакционный совет

Аведисова А.С., профессор, ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ, Москва

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

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

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

Геппе Н.А., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

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

Козлов Р.С., профессор, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ

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

Кривобородов Г.Г., профессор, ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

Парфенов А.И., профессор, МКНЦ ДЗМ

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

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

Серов В.Н., академик РАН, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, Москва

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

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

Шостак Н.А., профессор, ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

PMJ

№ 11, 2017

ООО «ПРАЙМ-МЕДИА»

105082, г. Москва,

ул. Бакунинская, д. 23–41

Телефон: (495) 545–09–80, факс: (499) 267–31–55

Электронная почта:

postmaster@doctormedia.ru

WWW адрес: <http://www.rmj.ru>

для корреспонденции:

п/о 105064, а/я 399

директор

В.П. Смирнов

исполнительный директор

А.М. Шутая

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинские редакторы

А.А. Делендик

Е.В. Каннер

редактор-корректор

В.Н. Калинина

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

Е.Л. Соснина

С.А. Борткевича

дизайн

Ю.В. Перевиспа

Е.В. Тестова

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, Москва,

ул. Электрозаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 70000 экз. Заказ № 215467

Распространяется по подписке

Свидетельство о регистрации средства

массовой информации

ПИ № ФС77-41718

выдано Федеральной службой по надзору

в сфере связи и массовых коммуникаций

*За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет*

Опубликованные статьи не возвращаются

и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает

с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов

без письменного разрешения редакции

не допускается

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных

изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор – 0,603

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

31.05.2017

Выбор петлевого диуретика у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Т.В. Горюнова, к.м.н. Ю.Ф. Осмоловская, д.м.н. И.В. Жиров, профессор С.Н. Терещенко

ФГБУ РКНПК МЗ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

Около 50% больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) возвращаются в стационар не позднее 6 мес. после предшествующей госпитализации из-за декомпенсации явлений недостаточности кровообращения. Симптоматическая терапия, направленная на улучшение клинического состояния больных ХСН, требует значимого улучшения. Фуросемид в клинической практике используется несколько чаще по сравнению с другими представителями класса петлевых диуретиков, причем в современных рекомендациях нет конкретного указания на выбор определенного диуретика в лечении данной категории больных. В сравнении с фуросемидом торасемид улучшает суррогатные маркеры тяжести ХСН, такие как фракция выброса левого желудочка, функциональный класс ХСН, уровень натрийуретических пептидов, снижает уровень госпитализаций, повторных обращений с декомпенсацией недостаточности кровообращения, а также смертность. Согласно имеющимся данным, эти преимущества торасемида обусловлены влиянием на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Следует отметить, что торасемид подавляет секрецию и синтез альдостерона, а также снижает прогрессирование миокардиального фиброза у больных ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, декомпенсация, петлевые диуретики, фуросемид, торасемид, госпитализация, качество жизни, прогноз, задержка жидкости.

Для цитирования: Горюнова Т.В., Осмоловская Ю.Ф., Жиров И.В., Терещенко С.Н. Выбор петлевого диуретика у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // РМЖ. 2017. № 11. С. 771–774.

ABSTRACT

The choice of loop diuretic in patients with chronic heart failure

Goryunova T.V., Osmolovskaya Yu.F., Zhiron I.V., Tereshchenko S.N.

Russian Cardiology Research-and-Production Complex, Moscow

About 50% of patients with chronic heart failure (CHF) return to the hospital within 6 months after the previous hospitalization because of circulatory insufficiency. Therefore, symptomatic therapy aimed at improving the clinical state of patients with CHF requires a significant improvement. In clinical practice furosemide is used more often than other loop diuretics, and currently there is no guidance for physicians regarding the choice of a certain diuretic in the treatment of this category of patients [1]. In comparison with furosemide, torasemide improves the surrogate markers of CHF severity, such as the left ventricular ejection fraction, the functional class of CHF according to the New York Heart Association, the level of natriuretic peptides, reduces the rate of hospitalizations, repeated calls for decompensation of circulatory insufficiency and mortality. According to the available data, these benefits of torasemide are based on its effect on the renin-angiotensin-aldosterone system. It should be noted that torasemide suppresses the secretion and synthesis of aldosterone, and also reduces the progression of myocardial fibrosis in patients with CHF.

Key words: chronic heart failure (CHF), decompensation, loop diuretic, torasemide, furosemide, hospitalization, prognosis, quality of life, water retention.

For citation: Goryunova T.V., Osmolovskaya Yu.F., Zhiron I.V., Tereshchenko S.N. The choice of loop diuretic in patients with chronic heart failure // RMJ. 2017. № 11. P. 771–774.

Введение

В экономически развитых странах приблизительно у 2% взрослого населения выявляется хроническая сердечная недостаточность (ХСН), распространенность которой возрастает до 10% среди лиц 70 лет и старше [1]. Несмотря на достигнутые успехи в лечении, ХСН остается заболеванием с крайне неблагоприятным прогнозом. Показатели смертности по-прежнему очень высокие и достигают 50% при 5-летнем наблюдении, а декомпенсация ХСН является одной из самых частых причин госпитализации среди взрослого населения. При этом около половины пациентов с ХСН возвращаются в стационар в течение последующих 6 мес. после выписки [1].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), бета-блокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) улучшают долгосрочный прогноз у пациентов с ХСН и в соответствии с современными

рекомендациями относятся к препаратам первой линии в лечении больных ХСН. Основными клиническими проявлениями декомпенсации (ухудшения) ХСН являются одышка, снижение толерантности к нагрузкам, периферические отеки, ортопноэ, набухание шейных вен [1]. Несмотря на отсутствие доказательной базы в отношении влияния на прогноз, для пациентов с высоким риском декомпенсации ХСН решающим компонентом лечения выступают именно диуретики [1]. Количество повторных госпитализаций из-за ухудшения состояния больных ХСН может быть уменьшено за счет преодоления задержки жидкости [2]. Результаты проведенных метаанализов демонстрируют, что диуретическая терапия (в отличие от плацебо) в составе симптоматического лечения позволяет снизить частоту госпитализаций по поводу декомпенсации недостаточности кровообращения (НК) [3, 4]. При этом необходимо отметить, что с точки зрения доказательной медицины диуретики – самые

неисследованные препараты для терапии ХСН. С одной стороны, их эффективность и необходимость для лечения больных с декомпенсацией ХСН не вызывает сомнений, с другой – проведение плацебо-контролируемых исследований действия мочегонных препаратов выглядит трудноосуществимым. Для такого исследования необходимо создание контрольной группы пациентов с ХСН, которые заведомо будут лишены возможности принимать мочегонные препараты, что практически недопустимо. Исходя из этого диуретики *a priori* причислены к основным и необходимым лекарствам для лечения ХСН [5–7].

Стандарт фармакотерапии ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) был предложен Европейским обществом кардиологов (ESC) в 2008 г., в новых рекомендациях 2016 г. в стандарт были внесены некоторые изменения [1]. Лечение начинается с назначения иАПФ и бета-адреноблокатора с титрацией до целевой или максимально переносимой дозы. Следующим этапом при сохранении симптомов ХСН и ФВЛЖ $\leq 35\%$ является назначение АМКР. Если начальная терапия не подошла конкретному пациенту, то осуществляется либо замена иАПФ на ингибиторы неприлизина/рецепторы ангиотензина, либо присоединение ивабрадина при сохранении частоты сердечных сокращений более 70 уд./мин на синусовом ритме, либо, при широком комплексе QRS, кардиальная ресинхронизирующая терапия. На более поздних стадиях следует рассмотреть возможность назначения сердечных гликозидов, пересадку сердца, имплантацию искусственного левого желудочка или мини-инвазивного насоса.

Каково место диуретиков в схеме лечения ХСН?

Наиболее наглядно значение диуретиков показано в алгоритме лечения ХСН согласно рекомендациям ESC-2016 (рис. 1). Как показано, диуретики рекомендованы для улучшения симптомов сердечной недостаточности (СН) и повышения физической активности у больных с признаками задержки жидкости независимо от факта назначения иных групп лекарственных препаратов (класс рекомендаций I, уровень доказательности B), и назначение диуретиков следует рассматривать как средство снижения риска госпитализаций из-за СН у больных с симптомами задержки жидкости (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B) [1]. При этом только диуретики способны адекватно контролировать водный статус у больных ХСН [1]. Адекватность контроля во многом обеспечивает успешность терапии бета-блокаторами, иАПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина и АМКР. В случае относительной гиповолемии значительно увеличивается риск снижения сердечного выброса, гипотензии, ухудшения функции почек.

Таким образом, диуретики применяются для устранения отечного синдрома и улучшения клинической симптоматики у больных ХСН и при правильном применении позволяют уменьшить число госпитализаций, это соответствует достижению 2-х из 6 основных целей лечения ХСН. Большинство диуретиков (кроме торасемида) не замедляют прогрессирования ХСН и не ухудшают прогноз заболевания. Их влияние на качество жизни при неправильном назначении (ударные дозы 1 раз в 3–7 дней) может быть даже негативным.

Согласно современным клиническим рекомендациям, применение торасемида более приемлемо по сравнению с другими диуретиками данного класса, например фуросемидом [1, 5–7].

Эффективность применения торасемида и фуросемида

Торасемид был разработан и внедрен в клиническую практику в начале 90-х годов XX в. [8]. Как и другие петлевые диуретики, торасемид действует на внутренней поверхности толстого сегмента восходящего колена петли Генле, где он ингибирует транспортную систему $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$. Препарат усиливает экскрецию натрия, хлора и воды, не оказывая значимого влияния на скорость клубочковой фильтрации, почечный кровоток или кислотно-щелочной баланс. Известно, что фуросемид дополнительно влияет на проксимальные извитые каналы нефрона, где происходит реабсорбция большей части фосфатов и бикарбонатов. Торасемид, напротив, не оказывает влияния на проксимальные каналы, вызывает меньшую потерю фосфатов, бикарбонатов и калия с мочой.

Торасемид характеризуется высокой биодоступностью и более пролонгированным эффектом, что обуславливает целый ряд благоприятных с точки зрения фармакодинамики свойств препарата. В отличие от фуросемида, диуретика короткого действия, для торасемида не характерен феномен рикошета, что связано не только с большей продолжительностью действия, но и присущими ему антиальдостероно-

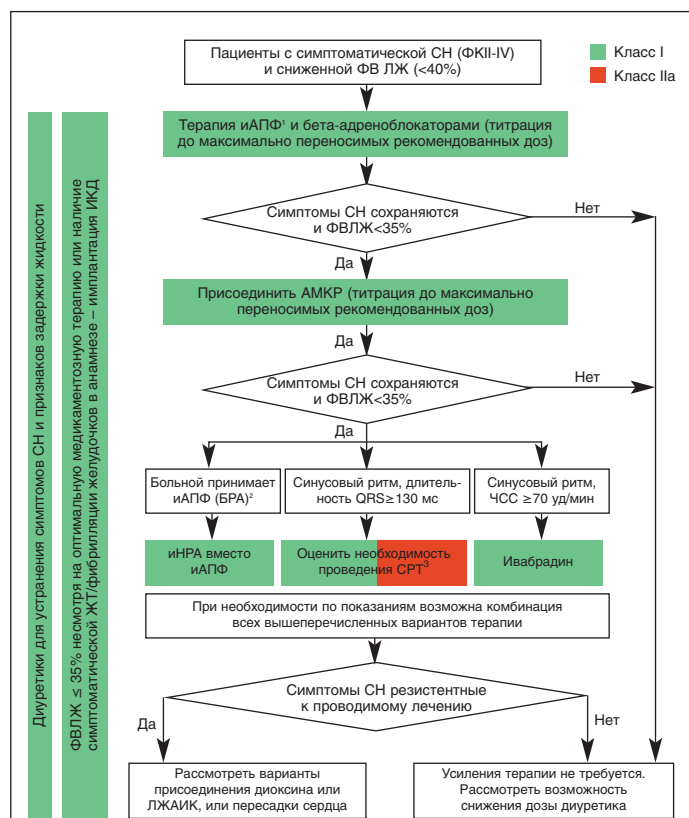


Рис. 1. Терапевтический алгоритм для больных симптоматической СН и сниженной ФВЛЖ.

Выделение зеленым цветом – уровень достоверности доказательств I. Выделение оранжевым цветом – уровень достоверности доказательств IIa. СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия; ЛЖАИК – левожелудочковый аппарат искусственного кровообращения; ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; ЖТ – желудочковая тахикардия; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; иАПФ – ингибиторы неприлизина/рецепторов ангиотензина;

¹ при непереносимости иАПФ назначить БРА;

² в дозе эквивалентной 10 мг эналаприла 2 р./сут;

³ СРТ рекомендована, если QRS ≥ 130 мс при блокаде левой ножки пучка Гиса (синусовый ритм) (1)

вой активностью (блокада рецепторов альдостерона на мембранах эпителиальных клеток почечных канальцев) и снижением секреции альдостерона в надпочечниках. Главное отличие торасемида от других петлевых диуретиков заключается в его дополнительных свойствах, связанных с одновременной блокадой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Механизм антиальдостеронового эффекта препарата достаточно сложный и до конца не изучен. Предполагают, что торасемид не только обладает калийсберегающим эффектом, но и блокирует альдостероновые рецепторы на мембранах клеток эпителия почечных канальцев, тем самым снижая действие альдостерона на сердце, оказывая положительное влияние на процессы его ремоделирования у больных ХСН [9, 10]. В эксперименте доказано, что торасемид способен тормозить секрецию альдостерона клетками надпочечников, дозозависимо ослаблять вазоконстрикторные эффекты ангиотензина II, уменьшать концентрацию ионов кальция в гладких мышечных клетках при спонтанной гипертензии [11]. При лечении диуретиками всегда надо помнить, что их применение может приводить к гипокалиемии, способствующей развитию нарушений ритма и внезапной смерти [12]. Торасемид редко вызывает гипокалиемию. При его применении в дозе до 10 мг/сут экскреция калия с мочой увеличивается только в первые несколько часов, однако суточная калийурия при этом практически не меняется, что соответствует эффекту плацебо. При применении торасемида в дозе 20 мг/сут частота развития гипокалиемии в 2 раза ниже, чем при назначении 25 мг/сут гидрохлортиазида (11% против 25%) [9].

Торасемид после приема внутрь быстро всасывается с максимальной концентрацией через 1–2 ч. Биодоступность препарата выше, чем у фуросемида (80% против 53%), причем она остается высокой при наличии сопутствующих заболеваний, а также у лиц пожилого и старческого возраста. Период полувыведения торасемида у здоровых лиц составляет 3–4 ч, он практически не изменяется при ХСН и хронической болезни почек. По сравнению с фуросемидом натрийуретическое и диуретическое действие торасемида наступает позднее и продолжается значительно дольше. Длительность диуретического действия фуросемида при внутривенном введении составляет в среднем 2–2,5 ч, торасемида – около 6 ч; при приеме внутрь действие фуросемида продолжается около 4–6 ч, торасемида – более 12 ч. Торасемид удаляется из кровообращения, подвергаясь метаболизму в печени (около 80% общего количества), и выводится с мочой (около 20% от общего количества у пациентов с нормальной функцией почек) [13].

Торасемид – первый петлевой диуретик, который оказывает влияние на прогрессирование СН и течение патологических процессов в миокарде. В исследовании Lopez B. et al. было показано, что торасемид в сравнении с фуросемидом приводит к снижению объемной фракции коллагена и уменьшает развитие фиброза [14]. В исследовании Ф.Т. Агеева и соавт. было доказано влияние торасемида на ремоделирование левого желудочка и способность нормализовать соотношение показателей синтеза и распада коллагена [15].

Следует отметить, что сравнение влияния фуросемида и торасемида на качество жизни и частоту госпитализаций у больных ХСН проведено в нескольких проспективных рандомизированных исследованиях [16–18].

Повышение толерантности к нагрузкам наблюдалось у 62% пациентов, находившихся на терапии торасемидом, и

у 55% пациентов, принимавших фуросемид. Также была отмечена тенденция к большей эффективности в отношении клинических симптомов ХСН в группе торасемида, а именно уменьшение выраженности периферических отеков, одышки, влажных хрипов в легких, никтурии и др. Так, терапия торасемидом сопровождалась более значимым уменьшением индексов одышки и утомляемости, хотя достоверная разница между группами была выявлена только при оценке утомляемости через 2, 8 и 12 мес. У больных, получавших торасемид, частота госпитализаций по причине декомпенсации СН оказалась ниже, чем у пациентов группы фуросемида (17 и 39% соответственно; $p < 0,01$), а длительность пребывания больных в стационаре достоверно меньше (106 и 296 дней соответственно; $p = 0,02$) [18].

Подобные результаты были получены при ретроспективном анализе 12-месячного опыта применения торасемида и фуросемида в Швейцарии и Германии более чем у 1200 больных с СН [19]. В обеих странах частота госпитализаций на фоне терапии торасемидом была ниже (3,6 и 1,4% в Швейцарии и Германии соответственно), чем при применении фуросемида (5,4 и 2,0% соответственно). Применение торасемида привело к двукратному снижению общих затрат на лечение больных с СН за счет сокращения длительности пребывания в стационаре.

Изучению эффективности и безопасности неинтенсивного режима дегидратации торасемидом в сравнении с фуросемидом при лечении больных декомпенсированной ХСН было посвящено многоцентровое рандомизированное сравнительное исследование «ДУЭЛЬ–ХСН» [20, 21], в котором приняли участие 30 клинических центров из 23 городов РФ. Начальная доза торасемида составляла 20 мг/сут с последующей титрацией до оптимальной, в итоге средняя доза торасемида в активной фазе составила 21,7 мг/сут, а на момент выписки из стационара – 14,5 мг/сут. В группе терапии фуросемидом лечение начинали с дозы 80 мг/сут с последующей коррекцией по мере необходимости. Средняя доза фуросемида составила 75,6 мг/сут, а перед выпиской из стационара – 50,4 мг/сут. Уже с первого дня лечения потеря массы тела была большей в группе лечения торасемидом, причем со вторых суток лечения эти различия приобретали достоверный характер. В итоге потеря массы тела около 4 кг и устранение симптомов задержки жидкости были достигнуты к 7-му дню госпитального лечения в группе торасемида и к 12-му дню в группе фуросемида – разница в скорости наступления компенсации 5 дней. В обеих группах улучшение клинического состояния больных сопровождалось увеличением толерантности к физическим нагрузкам. Полная компенсация явлений НК была достигнута у 94,8% на фоне терапии торасемидом и у 86,1% ($p < 0,01$) на фоне лечения фуросемидом.

По данным крупного сравнительного исследования TORIC (TORasemide In Congestive heart failure), в котором сравнивали фиксированные дозы фуросемида 40 мг/сут и торасемида 10 мг/сут у 1377 больных с ХСН II–III функционального класса [22], торасемид по эффективности превосходил фуросемид. Так, уменьшение ФК, по данным Нью-Йоркской ассоциации кардиологов, было отмечено у 45,8 и 37,2% больных 1-й и 2-й групп соответственно ($p = 0,00017$). Кроме того, торасемид реже вызывал гипокалиемию, частота которой в конце исследования в 1-й и 2-й группах составила 12,9 и 17,9% соответственно

($p=0,013$). Общая и сердечно-сосудистая смертность в группе пациентов, принимавших торасемид, была достоверно ниже (2,2% против 4,5% в группе сравнения; $p<0,05$).

Торасемид в отличие от большинства других петлевых диуретиков не усугубляет нежелательную у пациентов с ХСН гиперактивацию симпатической нервной системы [23]. При лечении торасемидом плазменная концентрация норадреналина оставалась стабильной, в то время как при применении фуросемида наблюдалось достоверное увеличение этого показателя (с 370 ± 170 до 481 ± 247 пг/мл; $p<0,05$).

Одним из наиболее значимых свойств торасемида является торможение развития миокардиального фиброза [21, 23]. Морфологическое исследование ткани миокарда межжелудочковой перегородки, полученной при биопсии у пациентов с ХСН II–IV ФК, выявило достоверное уменьшение экспрессии проколлагена I типа и коллагена I типа в группе, принимавшей торасемид; у тех, кому назначали фуросемид, указанные изменения отсутствовали. Более того, прием торасемида сопровождается угнетением карбокситерминальной протеиназы проколлагена I типа – фермента, обуславливающего внеклеточное накопление коллагена в миокарде, активируемое избытком альдостерона.

Нами проведено одноцентровое рандомизированное открытое исследование влияния торасемида и фуросемида на степень уменьшения концентрации NT-проМНП у пациентов с ХСН II–III ФК, отеком синдромом и повышенным уровнем натрийуретических пептидов [24]. В исследовании участвовали 40 пациентов с ХСН II–III ФК ишемической этиологии с ФВЛЖ менее 40%, разделенных на 2 равные группы методом рандомизации в конвертах. Первая группа в качестве диуретика получала торасемид, вторая – фуросемид. Титрование дозы проводилось по стандартной схеме в зависимости от выраженности отека синдромом. Лечение и наблюдение продолжались 3 мес., средняя суточная доза торасемида составила 12,4 мг, фуросемида – 54,2 мг. В обеих группах на фоне лечения наблюдали достоверное улучшение переносимости физической нагрузки, улучшение качества жизни больных, снижение концентрации натрийуретических гормонов. В группе торасемида отмечена тенденция к более значимому улучшению качества жизни ($p=0,052$) и достоверно более выраженное снижение уровня NT-проМНП ($p<0,01$). Нами также изучались данные о влиянии примененных схем диуретической терапии на электролитный профиль пациентов. Концентрацию калия и натрия определяли исходно, через 2, 4 и 12 нед. лечения. В группе торасемида не было отмечено случаев отклонения электролитного профиля от нормальных значений. В группе же фуросемида у 3-х пациентов (15%) наблюдалось снижение содержания калия ниже нормальных границ (3,5 ммоль/л), в одном случае потребовавшее коррекции дозы антагонистов минералокортикоидных рецепторов и внутривенной инфузии солей калия. Несомненно, что снижение частоты гипокалиемии оказывает влияние как на самочувствие пациента, так и на частоту потенциальных осложнений терапии. Более того, S. Hoss et al. на большой выборке больных ХСН ($n=6073$, средняя продолжительность наблюдения – 576 дней) показали, что гипокалиемия ($<3,5$ ммоль/л) ассоциировалась с наихудшей выживаемостью пациентов, а наиболее благоприятным был нормально-высокий уровень калия (5,0–5,5 ммоль/л) [25]. Минимальный риск возникновения

гипокалиемии при назначении торасемида, отсутствие гиперактивации симпатической нервной системы, способность уменьшать выраженность миокардиального ремоделирования во многом позволяют объяснить положительное влияние торасемида на долгосрочный прогноз ХСН.

Современный взгляд на выбор диуретической терапии

Последние европейские рекомендации (ESC 2016) не выделяют какой-то конкретный препарат для лечения больных ХСН среди арсенала имеющихся на сегодняшний день диуретиков [1]. На практике наиболее часто используемый петлевой диуретик – это фуросемид. Однако имеются данные, что помимо отсутствия положительного влияния на прогноз при терапии фуросемидом отмечено повышение риска госпитализации, общей и сердечно-сосудистой смертности [26].

Согласно имеющимся на сегодняшний день данным, подтверждающим клинические и экономические преимущества терапии торасемидом, по крайней мере 2 группы экспертов отдают предпочтение именно этому диуретику в лечении больных ХСН [27, 28]. Прямое сопоставление фуросемида и торасемида у больных ХСН и оценка влияния на клинические и биохимические параметры гемодинамической и нейрогуморальной компенсации и миокардиальное ремоделирование будут выполнены в исследовании TORNADO [29]. Это мультицентровое рандомизированное открытое исследование IV фазы с параллельными группами, куда планируется включить 120 больных ХСН II–IV ФК. Диагноз ХСН будет основываться на клинических (типичные жалобы и симптомы), эхокардиографических и биохимических параметрах (повышение уровня NT-про МНП или МНП) в соответствии с последними европейскими рекомендациями [1]. Пациенты будут находиться на оптимальной терапии, рекомендованной для данной категории больных, имея показания для назначения петлевых диуретиков с целью достижения эуволемии, а на момент включения пациенты должны будут находиться в стабильном состоянии на фиксированной дозе петлевых диуретиков. Результаты этого исследования позволят ответить на вопрос, какой из двух петлевых диуретиков – фуросемид или торасемид – обладает лучшим профилем влияния на биохимические и клинические показатели гемодинамического стресса и миокардиальное ремоделирование наряду с влиянием на клиническую картину, качество жизни и отдаленные результаты лечения больных ХСН. В случае подтверждения уменьшения гемодинамического и нейрогуморального стресса наряду с демонстрацией миокардиального ремоделирования появятся дополнительные аргументы в пользу предпочтительного назначения торасемида больным ХСН.

При этом следует признать, что в нашей стране наблюдается негативная тенденция к применению малых доз торасемида. Доза препарата должна быть такой, чтобы в период лечения больного в состоянии декомпенсации ХСН для улучшения клинического состояния и уменьшения выраженности отеков больной терял в весе 0,8–1,0 кг/сут, а при компенсированной (эвулюющей) НК вес пациента оставался стабильным на фоне ежедневного приема торасемида. Суточные дозы торасемида 10–20 мг являются малыми, 20–40 мг – средними, ≥ 40 мг – большими. При необходимости, например для преодоления рефрактерности на фоне активной мочегонной терапии, доза препарата может быть увеличена до 100–200 мг/сут в 1–2 приема.

Заключение

Таким образом, несмотря на невысокую доказательную базу, петлевые диуретики являются одной из наиболее важных групп лекарственных средств в лечении пациента с ХСН и отечным синдромом. Торасемид (например, Триграм®) вследствие своей фармакодинамики и фармакокинетики обладает преимуществом перед фуросемидом, его применение позволяет улучшить качество жизни, переносимость терапии и в конечном счете повысить приверженность лечению и привести к благоприятному клиническому исходу лечения пациента с ХСН.

В настоящее время диуретики занимают одно из ведущих мест в лечении СН. На практике наиболее часто используемым диуретиком для лечения ХСН является фуросемид.

Литература

1. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // Eur J Heart Fail. 2016. Vol. 37. P. 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
2. Mueller T.M., Vuckovic K.M., Knox D.A., Williams R.E. Telemanagement of heart failure: a diuretic treatment algorithm for advanced practice nurses // Heart Lung. 2002. Vol. 5. P. 340–347. doi: 10.1067/mhl.2002.126048
3. Faris R.F., Flather M., Purcell H. et al. Diuretics for heart failure // Cochrane Database Syst. Rev. 2012. Vol. 2. CD003838.
4. Faris R., Flather M., Purcell H. et al. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials // Int J Cardiol. 2002. Vol. 82. P. 149–158. doi: 10.1016/S0167-5273(01)00600-3
5. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической и острой сердечной недостаточности. М., 2013. С. 15–30 [Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju hronicheskoj i ostroj serdechnoj nedostatochnosti. М., 2013. S. 15–30 (in Russian)].
6. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Сердечная недостаточность. 2013. Том 14. № 7 (81). С. 421–426 [Nacional'nye rekomendacii OSSN, RKO i RNMOT po diagnostike i lecheniju HSN (chetvrtij peresmotr) // Serdechnaja nedostatochnost'. 2013. Tom 14. № 7 (81). S. 421–426 (in Russian)].
7. Терещенко С.Н., Жиров И.В. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: руководство для практикующих врачей. 2-е издание / под ред: Е.И. Чазова, Ю.А. Карпова. М.: Литера, 2014. С. 516–532 [Tereshhenko S.N., Zhiron I.V. Racional'naja farmakoterapija serdechno-sosudistyh zabolevanij. Rukovodstvo dlja praktikujushihh vrachej. 2-e izdanie / pod red: E.I.Chazova, Ju.A. Karpova. М.: Litera, 2014. S. 516–532 (in Russian)].
8. Brater D.C., Leinfelder J., Anderson S.A. Clinical pharmacology of torasemide, a new loop diuretic // Clin. Pharmacol. Ther. 1987. Vol. 42. P. 187–192.
9. Преображенский Д.В., Некрасова Н.И., Хосева Е.Н. и др. Торасемид – эффективный петлевой диуретик для длительной терапии артериальной гипертензии // Кардиология. 2011. № 4. С. 67–73 [Preobrazhenskij D.V., Nekrasova N.I., Hoseva E.N. i dr. Torasemid – jeffektivnyj petlevoj diuretik dlja dlitel'noj terapii arterial'noj gipertonii // Kardiologija. 2011. № 4. S. 67–73 (in Russian)].
10. Dunn C.J., Fittion A., Broglen R.N. Torasemide. Review of its pharmacology and therapeutic use // Drugs. 1995. Vol. 49. P. 121–142.
11. Fortuno A., Muniz P., Ravassa S. et al. Torasemide inhibits angiotensin II-induced vasoconstriction and intracellular calcium increase in the aorta of spontaneously hypertensive rats. // Hypertension. 1999. Vol. 34. P. 138–143.
12. Глезер М.Г. Диуретики в лечении сердечной недостаточности. М., 2012. С. 16 [Glezer M.G. Diureтики v lechenii serdechnoj nedostatochnosti. М., 2012. S. 16 (in Russian)].
13. Осмоловская Ю.Ф., Терещенко С.Н. Диуретики: руководство по кардиологии. М., 2014. С. 914–932 [Osmolovskaja Ju.F. Tereshhenko S.N. Diureтики: rukovodstvo po kardiologii // М., 2014. S. 914–932 (in Russian)].
14. Lopez B., Querejeta R., Gonzalez A. et al. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. 2004. Vol. 43 (11). P. 2028–2035.
15. Агеев Ф.Т., Жубрина Е.С., Гиляревский С.Р. и др. Сравнительная эффективность и безопасность длительного применения торасемида у больных с компенсированной сердечной недостаточностью. Влияние на маркеры фиброза миокарда // Сердечная недостаточность. 2013. № 14(2). С. 55–62 [Ageev F.T., Zhubrina E.S., Giljarevskij S.R. i dr. Sravnitel'naja jeffektivnost' i bezopasnost' dlitel'nogo primenenija torasemida u bol'nyh s kompensirovannoj serdechnoj nedostatochnost'ju. Vlijanie na markery fibroza miokarda // Serdechnaja nedostatochnost'. 2013. № 14(2). S. 55–62 (in Russian)].
16. Muller K., Gamba G., Jaquet F., Hess B. Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV – efficacy and quality of life // Eur J Heart Fail. 2003. Vol. 5(6). P. 793–801.

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

Триграм®

современный диуретик
торасемид

Три доказанных преимущества

- ✓ Снижает сердечно-сосудистую смертность¹
- ✓ Замедляет развитие фиброза миокарда и сосудов²
- ✓ Снижает риск гипокалиемии, метаболически нейтрален^{1,2}



1
РАЗ В СУТКИ

¹Cosin J., Diez J. and TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study // Eur. J. Heart Fail. – 2002. – 4 (4). – 507-13.

²Lopez B, Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. Journal of the American College of Cardiology Vol. 43, No. 11, 2004:2028–35

Информация для медицинских и фармацевтических работников



ОАО «АКРИХИН»

142 450, Московская область, Ногинский район,
г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс (495) 702-95-03
www.akrikhin.ru

Блокада альдостерона в лечении артериальной гипертензии (аспекты применения эплеренона)

Профессор М.А. Гуревич, Н.А. Кузьменко

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

РЕЗЮМЕ

В последние годы появляется все больше данных о роли альдостерона в организме человека. В статье показано, что длительное повышение концентрации альдостерона влияет на уровень артериального давления (АД), приводит к развитию осложненных сосудистых заболеваний, заболеваний сердца и почек, а также к метаболическим нарушениям; способствует реабсорбции натрия и экскреции калия и ионов водорода; увеличивает свободнорадикальное окисление, приводя к развитию воспаления, ремоделирования, апоптоза и фиброза. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов – спиронолактон и эплеренон используются для лечения артериальной гипертензии (АГ) и особенно резистентной АГ. В статье рассматриваются современные аспекты клинического применения селективного антагониста минералокортикоидных рецепторов – эплеренона при лечении больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Приводится доказательная база применения эплеренона при лечении больных с разными заболеваниями. Оговариваются аспекты профиля безопасности препаратов, относящихся к антагонистам минералокортикоидных рецепторов. Приведены преимущества использования эплеренона по сравнению со спиронолактоном с точки зрения снижения частоты появления возможных побочных эффектов. Эффекты эплеренона в терапии больных АГ показаны во многих рандомизированных клинических исследованиях, а также на основании небольшого собственного опыта.

Ключевые слова: альдостерон, артериальная гипертензия, осложнения, эплеренон, комбинированное применение, резистентная артериальная гипертензия.

Для цитирования: Гуревич М.А., Кузьменко Н.А. Блокада альдостерона в лечении артериальной гипертензии (аспекты применения эплеренона) // РМЖ. 2017. № 11. С. 776–779.

ABSTRACT

Blockade of aldosterone in the treatment of arterial hypertension (aspects of the use of eplerenone)

Gurevich M.A., Kuzmenko N.A.

Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirskiy

In recent years there is more and more data on the role of aldosterone in the human body. The article shows that a prolonged increase in aldosterone concentration affects the level of blood pressure, leads to the development of complications of vascular diseases, heart and kidney diseases, as well as to metabolic disorders; promotes the reabsorption of sodium and the excretion of potassium and hydrogen ions; increases free radical oxidation, leading to the development of inflammation, remodeling, apoptosis and fibrosis. Antagonists of mineralocorticoid receptors - spironolactone and eplerenone are used for the treatment of arterial hypertension and, especially, in the treatment of resistant arterial hypertension. The article deals with modern aspects of the clinical use of eplerenone, a selective antagonist of mineralocorticoid receptors, in the treatment of patients with cardiovascular diseases. The evidence base for the use of eplerenone in the treatment of patients with various diseases is given. The aspects of the safe use of mineralocorticoid receptors antagonists are discussed. The advantages of using eplerenone in comparison with spironolactone are given in terms of reducing the incidence of possible side effects. The effects of eplerenone in the therapy of patients with AH are shown in many randomized clinical trials and on the basis of own experience.

Key words: aldosterone, arterial hypertension, complications, eplerenone, combined use, arterial hypertension resistant to treatment.

For citation: Gurevich M.A., Kuzmenko N.A. Blockade of aldosterone in the treatment of arterial hypertension (aspects of the use of eplerenone) // RMJ. 2017. № 11. P. 776–779.

Эффекты альдостерона

Альдостерон – стероидный гормон, образование и выделение которого регулируется ангиотензином II. Длительное повышение концентрации альдостерона влияет на уровень АД, способствует развитию осложнений сосудистых заболеваний, болезней сердца и почек, метаболических нарушений [1].

Альдостерон активирует симпатический отдел вегетативной нервной системы, стимулирует реакции свободно-радикального окисления, что приводит к развитию воспаления, ремоделирования, апоптоза и фиброза.

Два известных в России препарата относятся к классу антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР):

спиронолактон и эплеренон. Спиринолактон – неселективный, конкурентный АМР, который сходен по структуре с прогестероном и метаболизируется в печени в активные метаболиты. Кроме этого спиронолактон действует и как антагонист андрогеновых рецепторов и агонист прогестероновых рецепторов. Подобное действие спиронолактона на стероидные рецепторы связано с развитием побочных эффектов: гиперкалиемии, нарушения менструального цикла у женщин, гинекомастии у мужчин, гирсутизма и снижения либидо.

Эплеренон – производное спиронолактона, селективный АМР с ограниченной перекрестной реактивностью для андрогеновых и прогестероновых рецепторов, вследствие этого не оказывает выраженного побочного действия на

половую сферу, как это наблюдается при применении спиронолактона. АМР широко используют для лечения многих заболеваний: первичного альдостеронизма (ПАС), АГ, в т.ч. резистентной (устойчивой к лечению) АГ (УЛАГ), obstructive апноэ во время сна, сердечной недостаточности (СН) и хронической болезни почек (ХБП).

Влияние на развитие артериальной гипертензии

Распространенность ПАС в общей популяции больных АГ анализировалась в исследовании, включавшем 609 больных АГ. У 6,1% больных АГ средняя концентрация альдостерона в крови достигала $9,67 \pm 6,93$ нг/дл [2]. В подгруппе больных АГ III степени (систолическое артериальное давление (САД) >180 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление (ДАД) >110 мм рт. ст.) распространенность ПАС достигала 13,2%, у больных АГ II степени (САД – 160–179 мм рт. ст. или ДАД 100–109 мм рт. ст.) она составляла 8%, а у больных АГ I степени (САД 140–159 мм рт. ст. и/или ДАД 90–99 мм рт. ст.) – 2% [2].

Имеются сведения, что гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) у больных ПАС отличается формированием патологического фиброза миокарда, способствующего нарушению диастолической функции сердца [3, 4]. По сравнению с больными с неосложненной АГ, при ПАС значимо увеличивается риск развития сердечно-сосудистых осложнений – ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда (ИМ), мозгового инсульта, фибрилляции предсердий, СН, что объективно подтверждает отрицательную роль высокой концентрации альдостерона в крови [5–7].

Эффективность применения эплеренона

При АГ

Имеется непосредственная прямая связь между концентрацией альдостерона в крови и частотой развития АГ [8, 9], в т.ч. и УЛАГ [10, 11]. В течение многих лет АМР используются с определенными успехами в лечении АГ [12].

При выполнении относительно небольшого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования (РКИ), в которое был включен 341 больной АГ, оценивали антигипертензивное действие добавления эплеренона к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокатору рецепторов ангиотензина II (БРА II), эффективность монотерапии которыми была недостаточной. Получены объективные сведения о том, что добавление в лечебную схему эплеренона по сравнению с плацебо в течение 8 нед. приводило к статистически значимому снижению САД в подгруппах больных, принимавших иАПФ или БРА, и к снижению ДАД в подгруппах больных, принимавших БРА [13]. Следовательно, эффективность использования АМР для снижения АД была подтверждена у достаточно большого контингента больных с АГ.

При выполнении двойного слепого РКИ 4-E Left Ventricular Hypertrophy Study сравнивали влияние изолированного применения эплеренона (по 200 мг/сут) или энalapрила (по 40 мг/сут), а также комбинированного применения эплеренона (по 200 мг/сут) и энalapрила (по 10 мг/сут) в течение 9 мес. на регресс ГЛЖ, оцениваемую с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) [14]. Результаты применения эплеренона и энalapрила показали одинаковую эффективность по влиянию на регресс ГЛЖ и снижение АД, а сочетанный прием эплеренона и

энalapрила вызывал более выраженный регресс ГЛЖ и снижение уровня САД по сравнению с изолированным приемом эплеренона [14].

Таким образом, результаты вышеприведенных исследований позволяют предположить, что у больных АГ применение АМР приводит не только к снижению АД, но также способствует уменьшению выраженности поражения органов-мишеней, в т.ч. регрессу ГЛЖ.

При УЛАГ

По обозначению экспертов, УЛАГ определяется как сохранение АД выше целевого уровня, несмотря на прием оптимальных доз 3-х антигипертензивных препаратов, относящихся к различным классам, одним из которых является диуретик [15].

Установлено, что при длительном течении УЛАГ с высоким уровнем АД, а также при дополнительных факторах риска (ожирение, сахарный диабет (СД), нарушения функции почек), имеется повышенный риск развития отрицательных исходов.

По результатам международного регистра REACH, распространенность УЛАГ среди больных со стабильно повышенным АД достигает 12,7% [16]. В подгруппе больных УЛАГ в течение 4-х лет наблюдения статистически значимо нарастает смертность от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), частота развития ИМ или инсульта. У таких больных нередко имеется вторичная АГ, наиболее часто связанная с ПАС, который выступает одной из важных причин устойчивости гипертонии к лечению.

Примерно у 10% больных АГ обнаруживаются биохимические признаки ПАС, отмечается более высокая вероятность УЛАГ. Среди больных УЛАГ распространенность ПАС достигает 17–22% [10, 17], что заметно выше, чем среди больных АГ, у которых отсутствует устойчивость к лечению. В группе УЛАГ по сравнению с участниками контрольной группы отмечены более высокие концентрации альдостерона в крови ($13 \pm 0,5$ и $8,4 \pm 0,7$ нг/дл соответственно) [18].

Обсервационное проспективное исследование с участием больных УЛАГ как и при наличии гиперальдостеронизма, так и при его отсутствии свидетельствовало о том, что применение спиронолактона в течение 3-х месяцев сопровождалось статистически значимым снижением САД и массы миокарда ЛЖ [19].

Преимущества применения АМР у больных УЛАГ не зависят от концентрации альдостерона в крови.

Опубликованы результаты метаанализа 15 исследований [20], которые включали 1204 больных УЛАГ, они свидетельствовали об эффективности и высоком профиле безопасности применения АМР, в т.ч. эплеренона [21] для снижения АД. САД снижалось в среднем на 24,26 мм рт. ст. и ДАД на 7,79 мм рт. ст. В ходе выполнения плацебо-контролируемого перекрестного РКИ PATHWAY 2 [22, 23] были получены данные о более выраженном снижении АД (в среднем на 12,8 мм рт. ст.) при добавлении к терапии АМР спиронолактона по сравнению с дополнительным применением биспролола или доксазозина в течение 12 нед. лечения.

Эффекты эплеренона у больных АГ исследовались в ходе выполнения 11 РКИ [24]. Была продемонстрирована эффективность применения эплеренона как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими антигипертензивными средствами.

При некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях

В 2003 г. были опубликованы результаты международного двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ EPHEUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study). В исследование было включено 6642 больных с систолической дисфункцией ЛЖ (фракция выброса (ФВ) ЛЖ – менее 40%) после перенесенного ИМ, начиная с 3–14-х суток после развития клинических проявлений ИМ [25]. Через 27 месяцев терапии эплеренон снижал риск летального исхода по любым причинам (общую смертность) на 15% (ОР – 0,85; 95% ДИ – 0,75–0,96; $p=0,008$) по сравнению с плацебо, преимущественно за счет снижения смертности в результате нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы. Риск сердечно-сосудистой смерти / госпитализации в группе эплеренона снизился на 13% (ОР – 0,87; ДИ – 0,79 – 0,954; $p=0,002$). Установлено, что низкая (25 мг/сут) доза эплеренона также обеспечивала заметное снижение смертности и заболеваемости в ранние сроки после ИМ. Вероятным объяснением выраженных кардиопротективных эффектов эплеренона у больных ИМ с дисфункцией ЛЖ и признаками СН может быть замедление раннего электрического и структурного ремоделирования ЛЖ [26]. Эплеренон не влияет на процессы формирования постинфарктного рубца, напротив, предотвращая реактивный фиброз в участках, отдаленных от зоны ИМ, может препятствовать процессу постинфарктного ремоделирования сердца и улучшать прогноз жизни пациентов [27]. Концентрация альдостерона в крови больных, включенных в исследование, была нормальной, что может служить достаточным подтверждением эффективности применения АМР у больных с хронической СН (ХСН) и нормальным уровнем альдостерона в крови.

Существенное влияние на тактику применения АМР оказали также опубликованные в 2011 г. результаты двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ EMPHASISHF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) [28] с участием 2737 больных с систолической дисфункцией ЛЖ (ФВЛЖ – 30% и менее или в диапазоне 30–35% при сочетании с уширенным более 130 мс комплексом QRS по данным ЭКГ) и ХСН, соответствующей 2-му функциональному классу по классификации NYHA, на фоне адекватной лекарственной терапии. В ходе выполнения исследования, основной комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ и первой госпитализации по поводу утяжеления СН в группе эплеренона и группе плацебо достигал 18,3 и 25,9% соответственно (ОР=0,63 при 95% ДИ от 0,54 до 0,74; $p<0,001$). Исследование было прекращено досрочно в связи с преимуществом применения эплеренона по сравнению с плацебо, по данным промежуточного анализа.

Алгоритм диагностики сердечной недостаточности и назначения антагонистов минералокортикоидных рецепторов приведен на рисунке 1 [29].

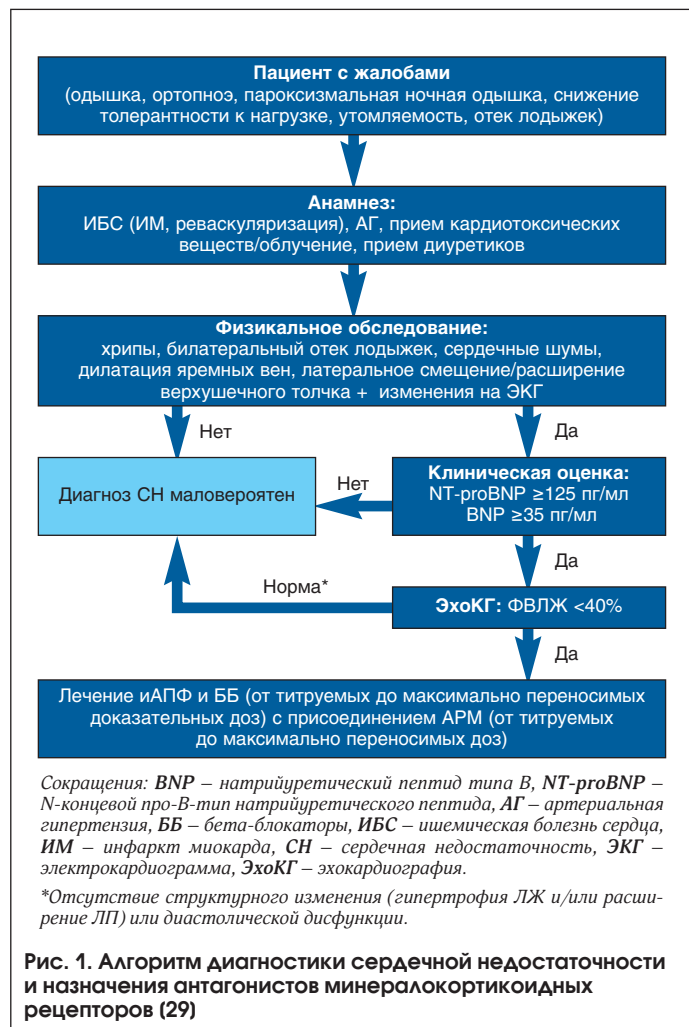
Фармакодинамические преимущества и новые возможности использования в клинической практике

Несмотря на удовлетворительную переносимость спиронолактона в течение непродолжительного лечения, по-видимому, при более длительном лечении больных УЛАГ следует в качестве АМР использовать эплеренон.

Эплеренон лишен эффектов, обусловленных взаимодействием с андрогеновыми и прогестероновыми рецеп-

торами (гинекомастии, масталгии, импотенции, гирсутизма, нарушения менструального цикла). Аффинность к этим рецепторам у эплеренона в 100–1000 раз ниже, чем у спиронолактона. Обладая также более низкой аффинностью и к МР in vitro, доза эплеренона in vivo составляет 50–75% от дозы спиронолактона для развития адекватной альдостероновой блокады [30]. Период полувыведения эплеренона составляет 3–5 ч в отличие от спиронолактона. Эплеренон не имеет активных метаболитов (метаболизируется с участием изофермента CYP3A4 цитохрома P450), и насыщение препаратом наступает уже через 48 ч от начала терапии [31].

Экскреция эплеренона происходит через почки (около 67%) и через желудочно-кишечный тракт (около 33%). Вышеперечисленные свойства дают возможность более легкого «управления» этим препаратом, что важно при лечении пациентов с тяжелой ХСН. Именно у данного контингента при интенсивной мочегонной терапии петлевыми диуретиками в сочетании со спиронолактоном (даже при тщательном мониторинге диуреза и веса больного) часто происходит нарастание уровня креатинина и калия даже спустя несколько дней после отмены спиронолактона из-за наличия активных метаболитов препарата и длительного периода их полувыведения (от 12 до 96 ч). В такой ситуации период выведения спиронолактона из организма может значительно возрасти, т. к. пациенты с тяжелой декомпенсированной ХСН, как правило, имеют нарушение не только функции почек, но и печени. В этом отношении при-



Для тех, кто любит жизнь всем сердцем!

Эспиро снижает смертность у пациентов с сердечной недостаточностью и перенесших инфаркт миокарда

менение эплеренона обладает более высоким профилем безопасности (данные EPHEBUS на дозе 50 мг/сут): через год гиперкалиемия (>6,0 ммоль/л) развивалась у 5,5% больных на эплереноне против 3,9% больных на плацебо ($p=0,002$) и чаще встречалась при низком клиренсе креатинина (<50 мл/мин), начальной гиперкалиемии (>5,5 ммоль/л). Главный вывод из анализа результатов EPHEBUS: гиперкалиемия, развивающаяся в ответ на терапию эплереноном, предсказуема, управляема и нефатальна.

К сожалению, частота применения АМР у больных с показаниями к их применению равна лишь 33–36% [32, 33]. При выборе определенного АМР его высокая стоимость нередко являлась определяющим фактором. Именно высокая стоимость в течение относительно длительного времени ограничивала широкое применение эплеренона [34]. Внедрение в лечебную практику эффективных дженериков эплеренона, более дешевых по цене по сравнению с оригинальным препаратом позволяет расширить его использование в реальной клинической практике.

Эспиро (АО «Акрихин») биоэквивалентен оригинальному эплеренону, что в сочетании с экономической доступностью, вероятно, позволит использовать его по тем же показаниям, что и оригинальный эплеренон, а также повысит приверженность пациентов к лечению.

Заключение

Из вышеизложенного следует, что длительное повышение концентрации альдостерона в крови выявляется при многих ССЗ и способствует увеличению риска развития их осложнений. Гиперальдостеронизм при многих заболеваниях подтверждается результатами клинических исследований, доказавшими эффективность применения АМР у больных с такими заболеваниями, как ПАС, АГ, УЛАГ, ХСН, ХБП. По-видимому, этот список будет в дальнейшем продолжен.

Блокада эффектов альдостерона, по-видимому, перспективное направление современной научной и практической медицины, развитие которого позволит улучшить результаты лечения больных с различными заболеваниями. Появление дженериков эплеренона должно способствовать его использованию у широкого круга больных, имеющих показания к его применению.

Литература

1. Deinum J., Rixsen N.P., Lenders J.W. Pharmacological treatment of aldosterone excess // *Pharmacol Ther.* 2015. Vol. 154. P. 120–133.
2. Mosso L., Carvajal C., Gonzalez A., Barraza A., Avila F., Montero J. et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease // *Hypertension.* 2003. Vol. 42(2). P. 161–165.
3. Rossi G.P., Di Bello V., Ganzaroli C., Sacchetto A., Cesari M., Bertini A. et al. Excess aldosterone is associated with alterations of myocardial texture in primary aldosteronism // *Hypertension.* 2002. Vol. 40(1). P. 23–27.
4. Muiesan M.L., Salvetti M., Paini A., Agabiti-Rosei C., Monteduro C., Galbassini G. et al. Inappropriate left ventricular mass in patients with primary aldosteronism // *Hypertension.* 2008. Vol. 52(3). P. 529–534.
5. Milliez P., Girerd X., Plouin P.F., Blacher J., Safar M.E., Mourad J.J. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism // *J Am Coll Cardiol.* 2005. Vol. 45(8). P. 1243–1248.
6. Catena C., Colussi G., Nadalini E., Chiuch A., Baroselli S., Lapenna R., Sechi L.A. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment // *Arch Intern Med.* 2008. Vol. 168(1). P. 80–85.
7. Born-Frontsberg E., Reincke M., Rump L.C., Hahner S., Diederich S., Lorenz R. et al. Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: results of the German Conn's Registry // *J Clin Endocrinol Metab.* 2009. Vol. 94(4). P. 1125–1130.

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



 **акрихин**

Информация для медицинских и фармацевтических работников

Снижает внезапную смертность на 1/3¹
 Снижает количество госпитализаций²
 Улучшает функцию миокарда³

1 - Pitt B et al. *Eur. J Heart Fail*/ 2006; 8: 295-301.

2 - Zannad et al., *N Engl J Med.* (10.1056/NEJM oa 1009492) November 14, 2010

3 - Udelson JF. et al., *Circ. Heart Fail.* 2010;3: 347-353

Производитель - фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша
 АО «АКРИХИН», 142 450, Московская область, Ногинский район,
 г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс (495) 702-95-03

Возможности антигипертензивной терапии при недостаточном контроле артериальной гипертензии

Д.м.н. Н.Ш. Загидуллин, Н.Н. Сухарева

ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ, Уфа

РЕЗЮМЕ

Актуальность диагностики и лечения артериальной гипертензии (АГ) продолжает возрастать. Несмотря на имеющуюся большую палитру антигипертензивных препаратов не удается достичь необходимого контроля артериального давления (АД) из-за множества причин: частая кратность приема, побочные эффекты, неадекватная дозировка и др. В обзоре приведена попытка создания алгоритма подбора антигипертензивной терапии базовым препаратом валсартан и его комбинациями при недостаточном контроле и разной степени повышения АД с учетом риска сердечно-сосудистых заболеваний и поражений органов-мишеней. За основу были взяты клинические исследования, проведенные на российской популяции пациентов: VICTORY – исследование валсартана и его комбинации с гидрохлоротиазидом и Российское наблюдательное исследование комбинации валсартана и амлодипина. Было показано, что титрация дозы валсартана от 80 до 320 мг/сут и его комбинация с гидрохлоротиазидом способствуют успешному контролю АД у 91,0% пациентов, обеспечивают хороший и очень хороший терапевтический эффект у 96,9% пациентов и показывают высокую субъективную оценку улучшения качества жизни. Комбинация валсартана с амлодипином высокоэффективна при АГ II и III степени и высоком сердечно-сосудистом риске. В частности, изначально более высокие цифры среднего уровня систолического и диастолического АД – $167,5 \pm 16,2$ и $100,1 \pm 9,2$ мм рт. ст. – снижались до целевых значений у 80% пациентов. Таким образом, был создан алгоритм лечения АГ валсартаном и его комбинацией с гидрохлоротиазидом или амлодипином как базовыми антигипертензивными препаратами. При этом удалось достичь контроля АД у 80–91% пациентов при АГ разной степени.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, недостаточный контроль, артериальное давление, комбинированная терапия, алгоритм гипотензивной терапии.

Для цитирования: Загидуллин Н.Ш., Сухарева Н.Н. Возможности антигипертензивной терапии при недостаточном контроле артериальной гипертензии // РМЖ. 2017. № 11. С. 780–785.

ABSTRACT

Possibilities of antihypertensive therapy in inadequate blood pressure control
Zagidullin N.Sh., Sukhareva N.N.

Bashkir State Medical University, Ufa

The importance of diagnostics and treatment of arterial hypertension is only increasing with the time. Despite the existing number of antihypertensive medicines the adequate blood pressure control is not achieved because of the variety of reasons: frequency of administration, side effects, inadequate dosages, etc. In this review an attempt was made to create an algorithm for antihypertensive therapy based on valsartan in patients who do not control blood pressure at different degrees of hypertension, taking into account risks and target organ damages. The algorithm is also based on the clinical studies conducted in Russian population such as VICTORY study with valsartan and its combination with hydrochlorothiazide and the Russian observational study with combination valsartan and amlodipine. It has been shown that the titration of valsartan from 80 to 320 mg / day and its combination with hydrochlorothiazide contributes to the successful control of blood pressure in 91,0% of patients, leads to a good and very good therapeutic effect in 96,9 % of patients and has a high subjective assessment of the treatment. A combination of valsartan with amlodipine is effective at severe stages of hypertension and in patients with high cardiovascular risk. In particular, initial blood pressure $167.5 \pm 16.2 / 100.1 \pm 9.2$ mm Hg can be decreased to target level in 80% of patients. Thus, the algorithm for the treatment of arterial hypertension was developed using valsartan and its combination with hydrochlorothiazide or amlodipine as the basic antihypertensive medicines to achieve blood pressure control in 80–91% of patients at different degrees of arterial hypertension.

Key words: arterial hypertension, inadequate control, blood pressure, combined therapy, algorithm for hypertension treatment.

For citation: Zagidullin N.Sh., Sukhareva N.N. Possibilities of antihypertensive therapy in inadequate blood pressure control // RMJ. 2017. № 11. P. 780–785.

Артериальная гипертензия (АГ) является весьма частым патологическим состоянием, и ее распространенность в Российской Федерации достигает до 45% [1]. В ряде клинических исследований было показано, что снижение артериального давления (АД) до рекомендуемых значений, в т. ч. у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), приводит к значительному снижению смертности

[2, 3]. Достижение целевых уровней АД с помощью антигипертензивных препаратов позволяет снизить смертность от мозгового инсульта на 35–40% и ишемической болезни сердца (ИБС) на 20–25%. Принимая антигипертензивные препараты, прежде всего следует стремиться к строгому контролю АД, достижению его оптимальных значений. При недостаточной степени снижения АД требуется корректировка и подбор наиболее эффективной схемы лечения.

Лечащий врач амбулаторного звена в условиях ограниченного времени общения с пациентом нуждается в алгоритмах лечения заболевания, разработанных на основе имеющихся научных доказательств. При этом важно учитывать рекомендации по подбору терапии, ее безопасность, сопутствующие заболевания. Важна также кратность дозирования: последние рекомендации отдают предпочтение разовому суточному приему, что значительно повышает комплаентность пациентов. Следовательно, современный антигипертензивный препарат должен иметь широкую возможность дозирования для удобного титрования. Учитывая, что 70–80% пациентов нуждаются в комбинированной терапии, целесообразны фиксированные комбинации с различными дозировками, которые сделали бы процесс титрации препарата более удобным и позволили подобрать терапию при любой степени АГ.

В настоящее время для большинства наиболее часто используемых антигипертензивных препаратов создана обширная доказательная база, основанная на рандомизированных клинических исследованиях и метаанализах. В то же время, учитывая высокую распространенность сердечно-сосудистых препаратов в России, особую ценность представляют данные исследований, проведенных в нашей стране.

Выбор класса гипотензивного препарата

АГ является мультипричинным заболеванием, в патогенезе которого участвуют несколько систем, при этом ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет ключевую роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, регулируя уровень жидкости в организме, баланс электролитов, АД и т. д. (рис. 1). Поэтому ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА) в режиме монотерапии при легкой или умеренной АГ достигают удовлетворительного результата у 40–60% пациентов, что сравнимо с действием других антигипертензивных препаратов [4]. Как известно, ренин, поступающий из почек, превращает ангиотензин в ангиотензин I, который, в свою очередь, при помощи ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) метаболизируется в ангиотензин II (АТ II). Действие АТ II разбивается при взаимодействии с ангиотензиновыми рецепторами 1-го типа (АТ1): связываясь с АТ1, ангиотензин II вызывает вазоконстрикцию, задержку воды и натрия и способен повышать АД. БРА селективно блокируют АТ1

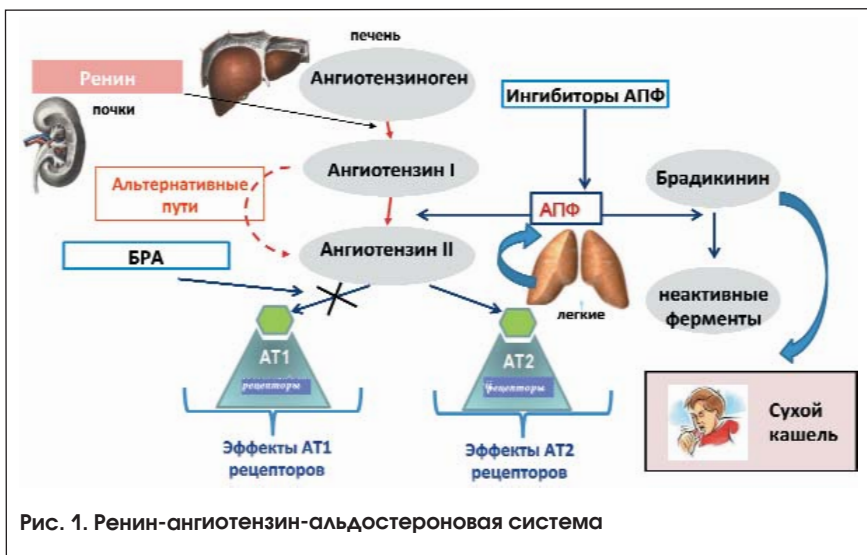
рецепторы, предотвращая вазоконстрикторные и другие эффекты. Важно помнить, что существуют также рецепторы к ангиотензину 2-го типа, активация которых, в отличие от рецепторов АТ1, приводит к противоположным положительным эффектам в отношении сердечно-сосудистой системы: вазодилатации, ингибированию клеточного роста, подавлению пролиферации сосудистых клеток, увеличению продукции оксида азота, торможению гипертрофии кардиомиоцитов и др. БРА оставляют интактными АТ2 рецепторы и сохраняют их положительные эффекты, что является важным преимуществом их фармакологического действия.

Кроме того, в механизме действия БРА заложен высокий профиль безопасности данной группы препаратов. Блокируя АТ II на уровне рецепторов, БРА исключают возможность накопления брадикинина и появления связанного с ним кашля, что часто встречается при приеме иАПФ.

Немаловажным является и отсутствие у БРА «эффекта ускользания» гипотензивного действия, связанного с альтернативными путями синтеза АТ2 (химазы и катепсин G), что часто встречается при блокаде АПФ. БРА полностью нивелируют действие АТ II на последнем этапе, выключая соответствующие рецепторы, что обеспечивает предсказуемый контроль АД в течение многих лет.

Еще несколько лет назад БРА позиционировались исключительно как препараты второго ряда, которые рекомендуются использовать в случае непереносимости иАПФ, в настоящее время более 200 млн пациентов принимают препараты данной группы, что составляет приблизительно 25% назначений антигипертензивных средств. Основой для этого стали результаты исследований LIFE и SCOPE [5, 6], доказавшие эффективность БРА в предотвращении прежде всего мозговых инсультов. Получены доказательства в пользу БРА при основных ССЗ: АГ, во время и после инфаркта миокарда, при хронической сердечной недостаточности (ХСН), гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и т. п. Они обладают выраженными нейро-, вазо- и нефропротективными эффектами. В сочетании с отсутствием побочных эффектов сартаны стали самой востребованной группой препаратов не только при АГ, но и при других вышеуказанных состояниях [7]. Кроме того, по данным G. Mancia et al. (2001), приверженность больных АГ к лечению БРА превышает приверженность к применению любых других классов антигипертензивных средств [8]. Хороший комплаенс сохраняется и при назначении фиксированных комбинаций БРА с другими препаратами.

Для группы сартанов характерна гетерогенность как по химическому строению, так и по степени аффинности к АТ1 рецепторам и фармакокинетическим характеристикам. Из БРА одним из самых популярных и назначаемых препаратов является валсартан, селективность которого по отношению к ангиотензиновым рецепторам в 24 тыс. раз выше, чем к рецепторам к ангиотензину II, что во многом и объясняет его эффективность в клинической практике. В метаанализе R. Nixon et al. [9] были проанализированы данные проспективных рандомизированных исследований на 13 тыс. пациентов и дана оценка изменений АД на фоне приема разных сартанов в эквивалентных дозах за



6–12 нед. терапии. Показано, что у валсартана в средней дозе (160 мг/сут) имеются определенные преимущества. Валсартан достоверно лучше снижал как систолическое АД (САД) (на 15,32 мм рт. ст.), так и диастолическое (ДАД) (на 11,33 мм рт. ст.), чем лозартан (на 12,01 и 9,37 мм рт. ст. соответственно). По сравнению со средней дозой ирбесартана (150 мг/сут) показан достоверно больший эффект валсартана (160 мг/сут) в отношении САД и ДАД. В исследовании KYOTO HEART в течение 3,3 года наблюдались 3042 пациента с недостаточно контролируемой АГ и высоким сердечно-сосудистым риском [10]. После добавления валсартана отмечалось достоверное снижение частоты развития кардиоваскулярных и цереброваскулярных исходов на 45%, в т. ч. инфаркта миокарда – на 49%, инсультов – на 45%. Гипотензивный эффект валсартана нарастал при повышении дозы с 80 до 320 мг, что сопровождалось также увеличением частоты достижения целевого АД [11]. При анализе результатов 9 клинических исследований (n=803) изучалась скорость восстановления целевого АД при приеме валсартана: в дозе 80 мг и 160 мг эффект достигался через 1 мес., а при добавлении гидрохлоротиазида к валсартану – через 3 нед. [12].

Таким образом, валсартан и его комбинации могут быть научно, фармакокинетически и клинически обоснованным выбором при создании алгоритма подбора терапии при недостаточном контроле АГ.

Алгоритм подбора терапии при недостаточном контроле АГ

Рассмотрим возможные алгоритмы назначения антигипертензивной терапии с учетом современных требований и наличия доказательств, обращая внимание на российскую популяцию пациентов (рис. 2).

1. АГ I–II степени низкого/среднего риска, нет контроля АД на монотерапии. Необходимо рассмотреть следующие варианты увеличения эффективности.

А. Дальнейшая титрация дозы. Данный вариант невозможен, если: (1) достигнута максимальная доза препарата и (2) дальнейшая титрация связана с увеличением риска побочных эффектов. В обоих случаях желательно осуществить смену антигипертензивного препарата (пункт Б).

Б. Смена препарата. Выбор БРА позволяет уменьшить количество побочных эффектов, увеличить приверженность терапии. Также наличие большого ассортимента препаратов, во многих случаях позволяет пересмотреть стоимость терапии в сторону снижения, при сохранении высокого качества терапии. Допустим, что один антигипертензивный препарат, принимающийся 2 или более раз в день, например эналаприл, заменяется на препарат с однократным суточным приемом. Как известно, при приеме препаратов 2 раза в день комплаенс снижается на 10–15% по сравнению с однократным приемом. Наступление побочных эффектов, например сухого кашля при приеме иАПФ, вызывает осторожность, недоверие у пациента и снижает приверженность лечению. В данном случае рекомендуется использование БРА с минимальным количеством побочных эффектов – валсартан, который в большинстве случаев приводит к эффективному снижению АД. Так, исследование VICTORY [15, 16] показало, что замена предшествующей неэффективной антигипертензивной терапии (чаще всего это был эналаприл и каптоприл) на монотерапию валсартаном 80, 160 или 320 мг (Вальсакор®, KRKA) привела к снижению среднего АД с 156,6/95,6 мм рт. ст. до 130,1/80,9 мм рт. ст.

2. АГ I–II степени, высокий/очень высокий риск, нет контроля АД на монотерапии. Как правило, монотерапия не способна обеспечить достаточное снижение АД и органопroteкцию. Для адекватного контроля АД и минимизации сердечно-сосудистых осложнений (ССО) требуется назначение комбинированной терапии. Диуретик в режиме комбинированной терапии значительно усиливает эффект первого препарата (в т. ч. валсартана) и желателен при натрий-зависимой гипертензии, пожилом возрасте, сниженной фракции выброса (при ХСН), ГЛЖ и избыточной массе тела. Даже при наличии такого потенциально небезопасного в отношении монотерапии диуретиком состояния, как сахарный диабет (СД), гидрохлоротиазид (ГХТ) в комбинации с БРА показал значительное снижение АД и хорошую переносимость [17, 18]. В данном случае в нашем распоряжении имеется комбинация валсартана и ГХТ: таблетки Вальсакор® Н 80 (80/12,5 мг), Вальсакор® Н 160 (160/12,5 мг) и Вальсакор® НД (160/25 мг), которые показали свою эффективность и безопасность в уже упомянутом исследовании VICTORY [15, 16].



Целью рандомизированного открытого проспективного международного многоцентрового исследования VICTORY (участвовали Чешская Республика, Россия, Словения, Хорватия, Украина) была оценка эффективности и безопасности монотерапии валсартаном и его фиксированной комбинации с ГХТ в разных режимах дозирования: Вальсакор® 80, 160, 320 мг, Вальсакор® Н 160 (валсартан 160 мг + ГХТ 12,5 мг), Вальсакор® Н 320 (валсартан 320 мг + ГХТ 12,5 мг) – в достижении целевого уровня АД у пациентов с АГ I–II степени, у которых была исключена симптоматическая ги-



Доверие препаратам KRKA – это доверие передовым технологиям и высокому Европейскому качеству⁽¹⁾

Victory*



Вальсакор®

таблетки **валсартана**
80 мг и 160 мг №30, №90, 320 мг №30

Вальсакор® Н

таблетки **валсартана/гидрохлоротиазида**
80/12,5 мг и 160/12,5 мг №30, №90, 160/25 мг №30

Вамлосет®

таблетки **амлодипина/валсартана**
5 мг/80 мг, 5 мг/160 мг, 10 мг/160 мг №28/30

Победа в нашем сердце!

Показания к применению препарата Вальсакор®: Артериальная гипертензия. Хроническая сердечная недостаточность (II-IV функциональный класс по классификации NYHA) в составе комплексной терапии (на фоне стандартной терапии) у пациентов, не получающих ингибиторы АПФ. Повышение выживаемости пациентов после перенесенного острого ИМ, осложненного левожелудочковой недостаточностью и/или систолической дисфункцией левого желудочка, при наличии стабильных показателей гемодинамики.

Показания к применению препаратов Вальсакор® Н80, Вальсакор® Н160, Вальсакор® НД160: Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

Показания к применению препарата Вамлосет®: Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

Форма выпуска: Вальсакор® – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 80 мг, 160 мг и 320 мг. Вальсакор® Н80, Вальсакор® Н160, Вальсакор® НД160 – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 80/12,5 мг, 160/12,5 мг, 160/25 мг. По 30 и 90 таблеток в упаковке. Вамлосет® – таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 5/80 мг, 5/160 мг и 10/160 мг. По 28/30 таблеток в упаковке.

Способ применения и дозы: Внутрь, вне зависимости от приема пищи, 1 раз в день.

Условия отпуска из аптек: По рецепту.

1. Собственные данные компании KRKA, Ново место, Словения, 2016.

* Международное клиническое исследование эффективности и безопасности антигипертензивной монотерапии валсартаном и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом в разных дозовых режимах.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»

125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1.

Тел.: (495) 981 1095, факс: (495) 981 1091. E-mail: info@krka.ru, www.krka.ru

Реклама

KRKA

пертензия. В исследование были включены 365 пациентов, в т. ч. 130 пациентов из 8 городов России. В российской части исследования стартовая доза валсартана зависела от предшествующей антигипертензивной терапии: для первичных пациентов 80 мг (Вальсакор® 80 мг) с рандомизацией в 4 параллельные группы. Для пациентов, получавших антигипертензивную терапию на момент скрининга, после отмывочного 7-дневного периода назначался Вальсакор® 160 мг. Длительность терапии составила 16–20 нед. с проведением 5 визитов. У пациентов с АГ в возрасте $54,6 \pm 12,0$ года клиническое АД на момент включения в исследование составляло 156,6/95,6 мм рт. ст. К 4-й неделе монотерапии валсартаном 80 или 160 мг АД снизилось до 141,3/86,9 мм рт. ст. Титрация валсартана или присоединение ГХТ к 8-й неделе способствовали дальнейшему снижению АД до 136,2/84,8 мм рт. ст. К 16-й неделе лечения наблюдалось снижение АД до 130,3/80,9 мм рт. ст. ($p < 0,000001$). В результате терапии валсартаном и его сочетанием с ГХТ целевые значения АД были достигнуты у 91% пациентов, участвовавших в исследовании. Терапевтический эффект оценивался как хороший и очень хороший у 96,9% пациентов. Общая клиническая эффективность оценивалась как чрезвычайно высокая, очень высокая и высокая у 95,3%. Нежелательные явления отмечались у 7,1% больных. Наиболее частыми нежелательными явлениями были головная боль (1,9%), тахикардия (1,6%), головокружение (1,6%), слабость (1,6%). Процент пациентов, имевших отклонения от нормальных значений уровней глюкозы, креатинина и калия, не увеличивался с начала исследования до 16-й недели лечения.

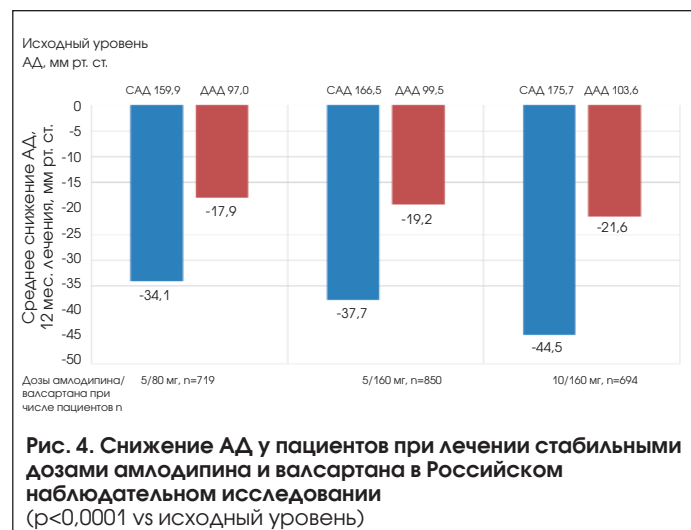
Таким образом, валсартан в монотерапии и комбинации с ГХТ достоверно снижал уровень систолического и диастолического АД до нормальных значений (рис. 3). Особенно важно, что снижение АД происходило как у первичных пациентов, так и пациентов с АГ I–II степени, уже принимавших другую антигипертензивную терапию до начала исследования.

3. АГ II–III степени при недостижении целевого уровня АД на предшествующей моно- или двойной терапии. Такие пациенты относятся к категории *высокого и очень высокого риска ССО*. В данном случае должна использоваться наиболее эффективная комбинированная антигипертензивная терапия с быстрым наступлением гипотензивного эффекта. Такой комбинацией может быть сочетание валсартана и блокатора кальциевых каналов (БКК) амлодипина, тем более что данная комбинация хорошо пока-



зала себя в Российском наблюдательном исследовании [19]. Поскольку основная часть неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений происходит в утренние часы, особенно важно, чтобы действие антигипертензивных препаратов распространялось и на ночное и утреннее время, а не только снижало так называемое офисное АД. Валсартан обладает длительным периодом полувыведения – 9 ч, заметно снижает АД уже через 2 ч, длительность действия составляет 24 ч и более. Блокатор кальциевых каналов амлодипин также относится к препаратам суточного действия. Период полувыведения при повторном приеме составляет 45 ч. Антигипертензивная эффективность комбинации валсартана и амлодипина была показана в ряде исследований [20, 21], в т. ч. проведенных в России [19].

В открытом Российском наблюдательном исследовании участвовали 2874 пациента с АГ (средний возраст 55,7 года, 46,8% мужчин, 53,2% женщин). Критериями включения была неконтролируемая АГ. 89,7% пациентов уже получали антигипертензивную терапию до вступления в исследование, остальной терапия назначалась впервые. Большинство пациентов относились к категории высокого и очень высокого риска ССО. У всех пациентов проводилась титрация комбинации валсартан 80 и 160 мг с добавлением амлодипина 5 или 10 мг. Исходный уровень АД ($167,5 \pm 16,2/100,1 \pm 9,2$ мм рт. ст.) достоверно снизился на 38,9/19,6 мм рт. ст. ($p < 0,0001$) в течение 12 нед. лечения (рис. 4). Целевой уровень АД $< 140/90$ мм рт. ст. достигнут у 80% пациентов. Особо следует подчеркнуть, что до исследования большинство пациентов уже принимали терапию (антагонисты кальция, иАПФ, другие БРА, бета-блокаторы и диуретики) и она не была эффективной. Это говорит о том, что назначение комбинации валсартана с амлодипином дополнительно снижает АД не только при неэффективности монотерапии, но и при неэффективности двойной терапии различными классами препаратов. Учитывая метаболическую нейтральность препаратов, комбинация валсартана с амлодипином особенно подойдет пациентам с СД, кроме того, способность амлодипина благоприятно влиять на атеросклеротическую бляшку делает данную комбинацию препаратом выбора для пациентов с периферической болезнью сосудов. Также необходимо учитывать благоприятное влияние амлодипина на спастический компонент стенокардии. В предлагаемом алгоритме можно выбрать одну из 3-х дозировок комбинации амлодипина с валсартаном: таблетки Вамлосет® 5/80, 5/160, 10/160 мг.



Заключение

Таким образом, разработан алгоритм преодоления недостаточного контроля АД у пациентов с АГ разной степени (см. рис. 2):

- при отсутствии контроля АД при монотерапии АГ I–II степени у пациентов с низким/средним риском ССО – использование валсартана (Вальсакор® 80/160/320 мг);
- при отсутствии контроля АД при монотерапии АГ I–II степени с высоким/очень высоким риском ССО – использование комбинации валсартана с ГХТ: Вальсакор® Н 80 мг, Вальсакор® Н 160, Вальсакор® НД;
- при отсутствии контроля при монотерапии или при неэффективности предыдущей двойной терапии у пациентов с АГ II–III степени и высоким/очень высоким риском ССО – комбинация амлодипина и валсартана (Вамлосет® 5/80, 5/160, 10/160 мг).

Предложенные в алгоритме препараты не только обладают обширной доказательной базой, хорошим профилем безопасности, обеспечивают дополнительный контроль АД в случае неэффективной предыдущей антигипертензивной терапии, но и хорошо зарекомендовали себя у российских пациентов.

Литература

1. Беленков Ю.В., Чазова И.Е. Первое российское национальное многоцентровое исследование – РОСА (Российское исследование Оптимального Снижения Артериального давления) // Артериальная гипертензия. 2005. Т. 9. № 5. С. 234–238 [Belenkov Y.V., Chazova I.E. Pervoe rossiyskoe mnogozentrovoye issledovanie – ROSA (Rossiyskoe issledovanie optimalnogo snizheniya arterial'nogo davleniya) // Arterial'naya gipertenzia. 2005. T. 9. № 5. S. 234–238 (in Russian)].
2. Fox K.M. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study) // Lancet. 2003. Vol. 362. P. 782–788.
3. Lubsen J., Wagener G., Kirwan B.A. et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial // J Hypertens. 2005. Vol. 23(3). P. 641–648.

4. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension // Hypertens. 2007. Vol. 25(6). P. 1105–1187.
5. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S. et al, for the LIFE Study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // Lancet. 2002. Vol. 359. P. 995–1003.
6. Lithell H., Hansson L., Skoog I. et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial // J Hypertens. 2003. Vol. 21. P. 875–886.
7. McInnes G.T. Angiotensin II antagonism in clinical practice: experience with valsartan // J. Cardiovascular Pharmacol. 1999. Vol. 33. Suppl 1. P. 29–32.
8. Mancia G. Clinical differences among angiotensin II receptor antagonists // Blood Press Suppl. 2001. Vol. 2. P. 19–24.
9. Nixon R.M., Muller E., Lowy A., Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach // Int J Clin Pract. 2009. Vol. 63(5). P. 766–775.
10. Sawada T., Yamada H., Dahlof B., Matsubara H. for the KYOTO HEART Study Group. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study // Eur. Heart J. 2009. Vol. 30. P. 2461–2469.
11. Pool J.L., Glazer R., Chiang Y.T. et al. Dose–response efficacy of valsartan, a new angiotensin II receptor blocker // J Hum. Hypertens. 1999. Vol. 13. P. 275–281.
12. Weir M.R., Levy D., Crikelair N. et al. Time to achieve blood–pressure goal: influence of dose of valsartan monotherapy and valsartan and hydrochlorothiazide combination Therapy // Am J Hypertens. 2007. Vol. 20. P. 807–815.
13. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. М. 2013 [Diagnostika i lechenie arterial'noj gipertonii. Klinicheskie rekomendacii. M. 2013 (in Russian)].
14. Европейские клинические рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC. 2013 [Evropejskie klinicheskie rekomendacii po lecheniju arterial'noj gipertonii. ESH/ESC. 2013 (in Russian)].
15. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Первые результаты международного клинического исследования VICTORY: эффективность и безопасность антигипертензивной монотерапии валсартаном и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом в разных дозовых режимах у пациентов с артериальной гипертензией 1–2-й степени // Системные гипертензии. 2015. Т. 12. Вып. 2. С. 71–82 [Chazova I.E., Martynjuk T.V. Pervye rezul'taty mezhdunarodnogo klinicheskogo issledovaniya VICTORY: jeffektivnost' i bezopasnost' antigipertenzivnoj monoterapii valsartanom i ego fiksirovannoj kombinacii s gidrochlorotiazidom v raznyh dozovyh rezhimah u pacientov s arterial'noj gipertoniej 1–2-j stepeni // Sistemnye gipertenzii. 2015. T. 12. Vyp. 2. S. 71–82 (in Russian)].

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

Метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания

И.А. Цанова, к.м.н. Л.А. Шаронова, профессор А.Ф. Вербовой

ФГБОУ ВО «СамГМУ» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

Метаболическим синдромом (МС) называют сочетание различных метаболических нарушений и/или заболеваний, являющихся факторами риска раннего развития атеросклероза. Изучение данного синдрома остается актуальной проблемой в связи с его высокой распространенностью, которая достигает 24% в зависимости от критериев диагностики. У пациентов с МС возрастают риски развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): дислипидемии, коронарного атеросклероза, инфаркта миокарда, инсульта, внезапной сердечной смерти. Ключевым звеном патогенеза МС является инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия. Первоначально компенсаторная гиперинсулинемия позволяет поддерживать углеводный обмен в норме, но способствует при этом развитию метаболических, гемодинамических и органических нарушений, которые приводят к возникновению сахарного диабета и ССЗ. Также к развитию инсулинорезистентности может приводить дисбаланс содержания провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, фактора некроза опухоли α) и гормонов жировой ткани – адипокинов, патофизиологические эффекты которых стали в последнее время активно исследоваться учеными. К наиболее изученным адипокинам относятся лептин, адипонектин и резистин, каждый из них рассматривается как возможный маркер развития кардиоваскулярной патологии. В данной обзорной статье освещены вопросы МС с позиции его влияния на развитие и течение заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: метаболический синдром, инсулинорезистентность, сердечно-сосудистые заболевания, адипонектин, лептин, резистин.

Для цитирования: Цанова И.А., Шаронова Л.А., Вербовой А.Ф. Метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания // ПМЖ. 2017. № 11. С. 785–789.

ABSTRACT

Metabolic syndrome and cardiovascular diseases

Tsanava I.A., Sharonova L.A., Verbovoy A.F.

Samara State Medical University

Metabolic syndrome (MS) is a combination of various metabolic disorders and / or diseases that are the risk factors for the early development of atherosclerosis. The study of this syndrome remains an actual problem due to its high prevalence, which reaches 24% depending on the diagnostic criteria. Patients with MS have a high risk of developing cardiovascular diseases: dyslipidemia, coronary atherosclerosis, myocardial infarction, stroke, sudden cardiac death. The key factors in the pathogenesis of MS are insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia. Initially compensatory hyperinsulinemia allows to maintain carbohydrate metabolism at the normal rate, but at the same time it contributes to the development of metabolic, hemodynamic and organ disorders, which lead to the onset of diabetes mellitus (diabetes) and cardiovascular diseases. Also, the development of insulin resistance can be caused by the imbalance in the content of pro-inflammatory cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor- α) and fatty tissue hormones-adipokines, whose pathophysiological effects have recently been actively studied by scientists. The most studied adipokines include leptin, adiponectin and resistin, each of which is considered as a possible marker for the development of cardiovascular pathology. This article reviews the information about MS in terms of its influence on the development and course of diseases of the cardiovascular system.

Key words: metabolic syndrome, insulin resistance, cardiovascular diseases, adiponectin, leptin, resistin.

For citation: Tsanava I.A., Sharonova L.A., Verbovoy A.F. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases //RMJ. 2017. № 11. P. 785–789.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более 1,9 млрд взрослых людей имеют избыточную массу тела. Из них свыше 600 млн человек страдают от ожирения. За последнее десятилетие количество больных ожирением увеличилось на 75%. Ожидается, что к 2030 г. в Европе от ожирения будут страдать уже 73% мужчин и 63% женщин [1].

Еще в середине XX в. ученые обратили внимание на взаимосвязь ожирения с повышенным риском развития сахарного диабета (СД) 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Впервые это сочетание описал G. Reaven в 1988 г. В течение последующих лет для обозначения подобной взаимосвязи предлагались различные термины: полиметаболический синдром, смертельный квартет, синдром X и др. В настоящее время в литературе чаще употребляется название «метаболический синдром» (МС).

Распространенность МС в общей популяции колеблется от 14 до 24%. Наибольшая заболеваемость наблюдается в США (23,7%) [2]. По данным М.Н. Мамедова (2007), у женщин МС встречается в 2,4 раза чаще, с возрастом число больных увеличивается [3].

Критерии диагностики МС

МС определяется как сочетание различных метаболических нарушений и/или заболеваний, являющихся факторами риска раннего развития атеросклероза. По данным ряда авторов, у больных с МС растут риски основных сердечно-сосудистых событий: инсульта, инфаркта миокарда (ИМ), внезапной сердечной смерти. В работе С.М. Хохлунова и соавт. (2013) показано, что выраженность дислипидемии и коронарного атеросклероза больше при наличии МС, чем без него [4]. Также у таких пациентов при развитии острого коронарного синдрома чаще применяются эндоваскулярные технологии (аортокоронарное шунтирование) [5, 6]. По данным А.М. Абдельлатиф (2016), МС являлся независимым предиктором летальности у пациентов, перенесших острый ИМ с подъемом сегмента ST в период 36-месячного наблюдения [7].

На данный момент существуют 3 группы диагностических критериев МС: критерии ВОЗ, критерии, рекомендованные Adult Treatment Panel III (АТР III), и критерии Аме-

риканской ассоциации клинических эндокринологов. Данные критерии МС объединяет наличие артериальной гипертензии (АГ), гипертриглицеридемии, снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Согласно критериям ВОЗ, для диагностики МС необходимо лабораторное подтверждение инсулинорезистентности, в то время как по рекомендациям АТР III обязательным является наличие ожирения.

Патогенез МС

Ключевым звеном патогенеза МС является первичная инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия. Инсулинорезистентность – снижение биологических эффектов эндогенного или экзогенного инсулина – встречается у 58% лиц с АГ, у 84% – с гипертриглицеридемией, у 84% – с СД 2-го типа. При сочетании СД 2-го типа (или нарушения толерантности к глюкозе (НТГ)) с дислипидемией, гиперурикемией и гипертензией – основными компонентами МС частота обнаружения инсулинорезистентности составляет 95%. Это свидетельствует о том, что действительно ведущим механизмом развития МС является инсулинорезистентность [8]. Первоначально компенсаторная гиперинсулинемия позволяет поддерживать углеводный обмен в норме, но способствует при этом развитию метаболических, гемодинамических и органических нарушений, которые приводят к возникновению СД и ССЗ [9]. Частота и выраженность инсулинорезистентности при ожирении возрастают при увеличении общей жировой массы тела, особенно в висцеральной области. Механизмы развития инсулинорезистентности и абдоминального ожирения обусловлены взаимодействием ряда факторов: генетического, полового, возрастного, гормонального. Выделяют 3 вида инсулинорезистентности: пререцепторную, рецепторную и пострецепторную. Пререцепторная инсулинорезистентность может быть связана с генетически обусловленной продукцией измененной, неактивной молекулы инсулина или неполной конверсией проинсулина в инсулин. Также в развитии этого варианта инсулинорезистентности играют роль контринсулярные гормоны, инсулиназа, негормональные антагонисты инсулина – свободные жирные кислоты. Рецепторная инсулинорезистентность обусловлена нарушением аффинности рецепторов

клеток органов-мишеней к инсулину и активации тирозинкиназы, в результате чего нарушается механизм действия инсулина по принципу «ключ-замок». Пострецепторная инсулинорезистентность развивается вследствие уменьшения числа белков-транспортёров глюкозы (GluT) и снижения активности пируватдегидрогеназы и гликогенсинтазы в мышечной ткани.

Висцеральная жировая ткань обладает высокой метаболической активностью. Происходящий в ней интенсивный липолиз приводит к избыточному высвобождению свободных жирных кислот, под влиянием которых нарушается связывание инсулина гепатоцитами. Это приводит к нарушению его метаболизма в печени, что способствует развитию системной гиперинсулинемии, усиливающей впоследствии инсулинорезистентность.

В условиях инсулинорезистентности имеет место изменение активности липопротеинлипазы и печеночной триглицеридлипазы, вследствие чего происходит увеличение содержания триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижение концентрации холестерина ЛПВП. Нарушения липидного обмена, в свою очередь, усиливают состояние инсулинорезистентности.

Инсулинорезистентность

В последние годы в усилении инсулинорезистентности также обсуждается роль провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли α (ФНО- α)). Источником ИЛ-6 являются не только адипоциты, но и макрофаги, инфильтрирующие жировую ткань. Причиной чрезмерной продукции ИЛ-6 может быть типичная для воспаления жировой ткани гипертрофия адипоцитов. В жировых клетках данный цитокин проявляет липолитический эффект, а также стимулирует секрецию и активность липопротеинлипазы. В клетках печени ИЛ-6 способствует высвобождению глюкозы, стимуляции расщепления гликогена за счет активации гликогенфосфоорилазы и торможению синтеза гликогена [10, 11]. ФНО- α , синтезирующийся в основном моноцитами и макрофагами, тормозит экспрессию внутриклеточных транспортёров глюкозы GluT-4, вследствие чего снижается утилизация глюкозы. С.А. Бутровой и соавт. (2007) получили положительные корреляции ФНО- α с маркерами инсулинорезистентности (индексом инсулинорезистентности – НОМА и гиперинсулинемией) у пациентов с абдоминальным ожирением [12].

Также к развитию инсулинорезистентности может приводить дисбаланс содержания адипоцитокинов – веществ, вырабатываемых жировой тканью (лептин, адипонектин, резистин и др.).

Важную роль в формировании инсулинорезистентности, развитии СД 2-го типа и прогрессировании атеросклероза играет уровень адипонектина. В литературе описывается взаимосвязь содержания этого адипокина в крови с различными клиническими и метаболическими показателями. Так, получены данные об отрицательной корреляции уровня адипонектина плазмы с индексом массы тела (ИМТ), объемом талии, отношением объем талии/объем бедер, цифрами систолического и диастолического АД, уровнями глюкозы и инсулина плазмы натощак, индексом инсулинорезистентности НОМА-IR [13, 14]. В исследовании А.Ф. Вербового и соавт. (2011) установлено снижение адипонектина в крови у пациентов с СД 2-го типа и НТГ [15]. У обследованных с НТГ выявлена отрицательная кор-

реляция между уровнями адипонектина и инсулина и НОМА-IR, что свидетельствует о роли гипoadипонектинемии в развитии инсулинорезистентности при НТГ. У больных с СД 2-го типа таких корреляций не установлено, что можно объяснить уменьшением инсулинорезистентности у этих больных на фоне проводимого лечения.

В формировании инсулинорезистентности также может участвовать и гиперлептинемия. Так, в работах А.В. Пашенцевой (2012) и Е.И. Ворожцовой (2013) были получены положительные корреляции уровня лептина с индексом инсулинорезистентности НОМА-IR [16, 17].

Вопрос о роли инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии как факторах риска ишемической болезни сердца (ИБС) стал обсуждаться учеными довольно давно. Результаты нескольких крупных проспективных исследований свидетельствуют о том, что повышенный уровень инсулина способствует развитию ИБС и является независимым предиктором риска развития ИМ и смерти от ИБС. Установлено, что инсулинорезистентность связана с наличием осложнений ИМ в виде нарушений ритма и проводимости сердца, ранней постинфарктной стенокардии, высокого класса острой сердечной недостаточности, а также с развитием неблагоприятного прогноза заболевания через 12 мес. после ИМ [18].

В работе А.Ф. Вербового и соавт. (2011) приводятся данные о повышении резистина при НТГ и о достоверной положительной корреляции резистина и эндотелина, что может свидетельствовать о возможной роли адипокина в развитии эндотелиальной дисфункции [15].

Наиболее часто встречающиеся ССЗ у пациентов с инсулинорезистентностью и ожирением – АГ. Одним из звеньев ее патогенеза является эндотелиальная дисфункция. Эндотелий играет главную роль в поддержании тонуса сосудов благодаря выделению медиаторов вазоконстрикции и вазодилатации. В норме инсулин вызывает расслабление стенки сосудов благодаря высвобождению оксида азота. Следует отметить, что способность инсулина усиливать эндотелийзависимую вазодилатацию значительно снижается при ожирении и инсулинорезистентности [5]. Важным эффектом инсулина, приводящим к гипертензии, является и его влияние на активность симпатoadrenalовой системы при ожирении. Гиперинсулинемия при ожирении стимулирует активность симпатической нервной системы на уровне сердца, сосудов и почек и повышает продукцию катехоламинов, что приводит к увеличению сердечного выброса, спазму периферических сосудов и повышению общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) [19]. Повышается реабсорбция натрия в проксимальных канальцах почек, что приводит к увеличению объема циркулирующей крови и ОПСС. Увеличиваются сердечный выброс, минутный объем крови. Дополнительное сужение просвета артериол и увеличение ОПСС происходит за счет непосредственного стимулирующего влияния инсулина на пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов. Происходит подавление глюкозостимулирующей экспрессии гена ангиотензина в клетках проксимальных канальцев почек, растормаживается экспрессия гена и усиливается секреция ангиотензиногена, что вызывает активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

В литературе имеются данные о взаимосвязи между уровнем иммунореактивного инсулина натощак, инсулинорезистентностью и артериальной сосудистой ригидностью [20]. В то же время исследование ICARUS (LIFE)

выявило, что при АГ уровень инсулина и выраженность инсулинорезистентности являются независимыми предикторами артериальной сосудистой ригидности только у пациентов, не получавших гипотензивной терапии [21].

АГ у людей с ожирением может также быть связана с гиперлептинемией. Сократительный эффект лептина связан с активацией симпатической нервной системы [22]. И.А. Фомина (2009) выявила достоверную корреляцию лептина с систолическим и диастолическим АД у юношей с пубертатным ожирением [23].

Ожирение является независимым фактором, сопряженным с развитием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [24]. Данные о более часто развивающейся ГЛЖ у мужчин и женщин с МС имеются и в работе А.С. Дрогановой (2016) [5]. Также опубликованы данные о взаимосвязи между уровнем инсулина плазмы крови натощак и выраженностью ГЛЖ [25]. Предполагается, что инсулинорезистентность связана с развитием ремоделирования ЛЖ по пути концентрической гипертрофии миокарда [26].

При ожирении изменяются как морфометрические показатели: увеличиваются конечно-диастолический размер ЛЖ, размеры левого предсердия, диаметр корня аорты, масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ), так и функциональные: повышаются сердечный выброс, ударный объем [27]. Однако если при избыточном весе увеличение ММЛЖ соответствует большей гемодинамической нагрузке, то при ожирении увеличение ММЛЖ превышает компенсаторные нужды. Таким образом, при ожирении изначально увеличение ММЛЖ представляет собой физиологическую реакцию сердечно-сосудистой системы, но в дальнейшем оно переходит в «диспропорциональную» ГЛЖ, неадекватную существующей гемодинамической нагрузке.

На развитие ГЛЖ у больных с ожирением может влиять и гипoadипонектинемия. По данным Е.В. Митрошиной (2011), у мужчин с дебютом ожирения в пубертатный период при содержании адипонектина менее 10 мкг/мл достоверно увеличивались ММЛЖ и индекс ММЛЖ относительно лиц с более высокими концентрациями адипонектина [28]. У юношей с пубертатным ожирением выявлена обратная взаимосвязь толщины задней стенки ЛЖ и адипонектина. Это подтверждается и результатами эксперимента, в котором показано, что гипoadипонектинемия при нагрузке давлением сопровождается ГЛЖ. Введение адипонектина предотвращало формирование ГЛЖ [29].

При ожирении происходят жировая инфильтрация миокарда и накопление эпикардиального жира. При этом в клетки миокарда в большем количестве поступают, а затем утилизируются жирные кислоты. Уровень плазменных липидов является возможным звеном между метаболическими нарушениями при ожирении и гипертрофией миокарда. Различными исследователями были обнаружены взаимосвязи между общим холестерином, ЛПВП, триглицеридами и ММЛЖ [30]. По результатам некоторых работ были сделаны выводы, что именно уровень триглицеридов является одним из предикторов ГЛЖ [31]. Помимо этого имеются данные о взаимосвязи ММЛЖ с уровнем лептина у пациентов с СД 2-го типа на фоне абдоминального ожирения, что также дает возможность определить роль данного адипокина в развитии ГЛЖ у этих пациентов [15]. Сведения об участии лептина в ремоделировании миокарда у лиц с СД 2-го типа также обнаруживаются в работе А.В. Пашенцевой (2012), в которой автором выявлена по-

ложительная корреляция между уровнем лептина и конечным диастолическим размером ЛЖ у женщин и между содержанием лептина и диаметром правого желудочка у мужчин [16]. Резистин также играет роль в ремоделировании миокарда у больных СД 2-го типа и пубертатным ожирением [32]. Проведение корреляционного анализа позволило выявить обратную взаимосвязь резистина с конечными диастолическим размером и диастолическим объемом. А.В. Пашенцева выявила у мужчин с СД 2-го типа положительную корреляцию между диаметром легочной артерии и резистином [16].

Ожирение сопряжено не только с увеличением ММЛЖ, но и с его систолической и диастолической дисфункцией. Также при ожирении умеренно увеличиваются размеры полости и толщина стенки правого желудочка [33]. Часто встречаются публикации о расширении левого предсердия у пациентов с ожирением по сравнению с лицами с нормальным ИМТ [34]. Механизмы увеличения левого предсердия при ожирении, скорее всего, те же, что вызывают ГЛЖ: повышение ИМТ, АГ, объемная перегрузка и, возможно, нарушение диастолического наполнения ЛЖ.

Влияние адипокинов на сердечно-сосудистую систему

Многие экспериментальные работы подтверждают протективные эффекты адипонектина на сердечно-сосудистую систему. Введение адипонектина, синтезированного аденовирусом, мышам с нокаутированным геном адипонектина и индуцированной АГ способствовало регрессу симптомов заболевания [35]. У мышей с дефицитом адипонектина перегрузка давлением приводила к развитию концентрической кардиальной гипертрофии и увеличению летальности [36]. Важным эффектом адипонектина является его антиатеросклеротическое действие, связанное с подавлением продукции макрофагами провоспалительных цитокинов [37], снижением активации ядерного фактора, вызываемого ФНО- α , и торможением адгезии моноцитов на эндотелии сосудов [38]. Адипонектин уменьшает поглощение окислительных ЛПНП макрофагами и тормозит образование пенистых клеток, что, в свою очередь, препятствует формированию атеросклеротических бляшек и развитию атеросклероза [39]. Большое значение имеет стимуляция адипонектином продукции оксида азота эндотелиальными клетками, следствием чего является расширение сосудов и снижение АД [40]. Имеются сообщения о том, что адипонектин способствует стабилизации атеросклеротических бляшек [41] и уменьшает тромбообразование [42], а также стимулирует ангиогенез и активирует репаративные процессы в сосудах [36].

В исследовании F. Otsuka (2006) гипoadипонектинемия у мужчин независимо от других факторов риска коррелировала с коронарным атеросклерозом, подтвержденным данными коронарографии. В шестилетнем проспективном исследовании, проведенном среди здоровых 18 225 работников здравоохранения мужского пола 40–75 лет, было выявлено максимальное снижение риска развития ИМ у лиц с самыми высокими показателями адипонектина плазмы [43]. В работе N. Ouchi et al. (1999) в группе мужчин и женщин с установленным диагнозом коронарного атеросклероза были выявлены более низкие показатели адипонектина плазмы по сравнению с контрольной группой, подобранной по возрасту и ИМТ [38]. В некоторых работах установлена взаимосвязь между гипoadипонектинемией,

повышением риска развития инсульта и увеличением летальности после перенесенного инсульта [44–46].

Установлена ассоциация гипoadипонектинемии с выраженностью воспалительного процесса и эндотелиальной дисфункцией, что может являться фактором прогрессии атеросклеротического процесса [47]. В некоторых исследованиях подтверждена роль гипoadипонектинемии как фактора риска развития кардиоваскулярных осложнений у больных СД 2-го типа [48]. В работе Н.В. Морковских (2010) при изучении прогностических факторов риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с СД 2-го типа установлено снижение уровня адипонектина у мужчин, причем в большей степени в группе больных с перенесенными макрососудистыми осложнениями [49]. У женщин с СД 2-го типа достоверного снижения адипонектина не выявлено. Автором показано, что уровень адипонектина плазмы у мужчин с СД 2-го типа является наиболее информативным прогностическим маркером риска сердечно-сосудистых осложнений.

Повышение концентрации адипонектина плазмы у мужчин с СД 2-го типа ассоциировано с увеличением холестерина ЛПВП и снижением уровня триглицеридов и С-реактивного белка (СРБ), что сопровождается уменьшением сердечно-сосудистого риска [50].

M. von Eynatten et al. (2006) не обнаружили взаимосвязи между концентрацией адипонектина и содержанием лейкоцитов, СРБ, ИЛ-6 в плазме при ИБС. Однако авторы не отрицают противовоспалительного эффекта адипонектина, а высказывают предположение, что роль системного воспаления во взаимоотношениях между адипонектином и процессом атеросклероза снижается с течением болезни. При этом антиатеросклеротические свойства адипонектина реализуются в большей части через влияние на концентрацию ЛПВП [14]. О положительной взаимосвязи между уровнями адипонектина и ЛПВП свидетельствуют и другие исследования [10]. Наиболее значимой функцией ЛПВП считается участие в обратном транспорте холестерина, т. е. доставка «излишка» холестерина из сосудистого русла в печень. Не исключено, что, повышая концентрацию ЛПВП, а также аполипопротеинов А1 и А2 в плазме крови, адипонектин способствует развитию атерогенной дислипидемии. Кроме того, более высокие уровни гормона связаны с пониженным содержанием триглицеридов в плазме и отрицательно коррелируют с отношением общий холестерин/ЛПВП [10]. Учитывая тот факт, что гипертриглицеридемия и низкий уровень холестерина ЛПВП являются независимыми факторами риска ИБС, влияние адипонектина на различные показатели липидного спектра имеет существенное значение. В исследовании R. Baratta et al. (2004) было сказано, что взаимосвязь между уровнями плазменного адипонектина и концентрацией триглицеридов и холестерина ЛПВП не зависит от ИМТ, что косвенно подтверждает участие этого адипоцитокина в регуляции липидного метаболизма [13].

В ряде исследований было установлено, что у больных с тяжелой сердечной недостаточностью высокие уровни адипонектина являются предикторами летальности [51], при этом парадоксальное увеличение его концентрации может быть связано с компенсаторной экспрессией адипонектина жировой тканью для ограничения процессов альтерации эндотелия [52].

Другой гормон жировой ткани – лептин рассматривается как маркер ССЗ [53]. Этот адипокин играет патогене-

тическую роль в формировании атеросклеротической бляшки, учитывая его положительные взаимосвязи с СРБ и рецептором ИЛ-6 (двумя воспалительными медиаторами, участвующими в патогенезе атеросклероза). Также лептин вызывает гипертрофию гладкомышечных клеток сосудов и может стимулировать сосудистое ремоделирование путем повышения продукции профибротических цитокинов. Также лептин повышает секрецию проатерогенных липопротеинов в макрофагах, усиливает агрегацию тромбоцитов и стимулирует высвобождение СРБ в эндотелиальных клетках коронарных артерий.

Резистин, секретируемый макрофагами при проникновении в атеросклеротические аневризмы, действует на эндотелий и гладкомышечные клетки сосудов, тем самым внося свой вклад в атерогенез [54]. Недавно была определена роль резистина в повышении уровня ЛПНП [55], что может дать импульс новым идеям и разработкам в деле лечения атеросклероза. Имеются работы, в которых установлено повышение резистина и при ИБС [56, 57].

В заключение стоит отметить, что на фоне неуклонно растущей распространенности ССЗ и, как следствие, высокой летальности от них, МС и связанные с ним вопросы остаются актуальной проблемой для ученых.

Литература

1. Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень. Июнь 2016 г. Интернет-ресурс: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/> [Ozhirenie i izbytochnyj ves. Informacionnyj buljeten'. Ijun' 2016 g. Internet-resurs: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>].
2. Вербовой А.Ф. Метаболический синдром: науч.-практ. пособие. Самара, 2010. 48 с. [Verbovoj A.F. Metabolicheskij sindrom: Nauch.-prakt. posobie. Samara, 2010. 48 s. (in Russian)].
3. Mamedov M., Suslova N., Lisenkova I. et al. Metabolic syndrome prevalence in Russia: Preliminary results of a cross-sectional population study // Diab Vasc Dis Res. 2007. Vol. 4 (1). P. 46–47.
4. Хохлунов С.М., Качковский М.А., Кузьмина Т.М. Влияние метаболического синдрома на особенности гемодинамики и липидного состава крови у пациентов после чрескожного коронарного вмешательства на фоне острого инфаркта миокарда // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2013. №6(2). С. 30–33 [Hohlunov S.M., Kachkovskij M.A., Kuz'mina T.M. Impact of metabolic syndrome on specifics of hemodynamics and lipid profile in patients after percutaneous coronary interventions in acute myocardial infarction // Kardiologija i serdechno-sosudistaja hirurgija. 2013. №6(2). S. 30–33 (in Russian)].
5. Дроганова А.С. Клинические особенности и прогноз ишемической болезни сердца у больных с метаболическим синдромом: автореф. ... дис. канд. мед. наук. СПб. 2016. 24 с. [Droganova A.S. Klinicheskie osobennosti i prognoz ishemicheskoj bolezni serdca u bol'nyh s metabolicheskim sindromom: avtoref. ... dis. kand. med. nauk. SPb. 2016. 24 s. (in Russian)].
6. Дроганова А.С., Шишкин А.Н. Влияние метаболических нарушений на течение острого коронарного синдрома // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2014. №9(2). С. 509–510 [Droganova A.S., Shishkin A.N. Influence on metabolic disorders during acute coronary syndrome // Zdorov'e – osnova chelovecheskogo potenciala: problem i puti ih reshenija. 2014. №9(2). S. 509–510 (in Russian)].
7. Абдельлатиф Али Мохамед Абдельвахаб. Влияние метаболического синдрома и его компонентов на тяжесть течения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и прогноз в долгосрочном периоде наблюдения: автореф. ... дис. канд. мед. наук. М., 2016. 23 с. [Abdel'latif Ali Mohamed Abdel'vabah. Vlijanie metabolicheskogo sindroma i ego komponentov na tjazhest' techenija ostrogo infarkta miokarda s pod'emom segmenta ST i prognoz v dolgoosrochnom periode nabljudenija: avtoref. ... dis. kand. med. nauk. M., 2016. 23 s. (in Russian)].
8. Сахарный диабет типа 2: от теории к практике / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: Медицинское информационное агентство. 2016. 576 с. [Saharnyj diabetes tipa 2: ot teorii k praktike / pod red. Dedova I.I., Shestakovoju M.V. M.: Medicinskoje informacionnoje agentstvo. 2016. 576 s. (in Russian)].
9. Метаболический синдром. Пособие для терапевтов и кардиологов / под ред. акад. РАМН, проф. Е.И. Соколова. М., 2006. 48 с. [Metabolicheskij sindrom. Posobie dlja terapevtov i kardiologov / pod red. Sokolova E.I. M., 2006. 48 s. (in Russian)].
10. Шварц В. Регуляция метаболических процессов интерлейкином-6 // Цитокины и воспаление. 2009. №8(3). С. 3–10 [Shvarc V. Regulacija metabolicheskijh procesov interlejkinom-6 // Citokiny i vospalenie. 2009. №8(3). S. 3–10 (in Russian)].
11. Шварц В. Двойственная роль интерлейкина-6 в развитии инсулинорезистентности // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2010. №1. С. 40–47 [Shvarc V. Dvojtvennaja rol' interlejkina-6 v razvitii insulinrezistentnosti // Patologičeskaja fiziologija i jeksperimental'naja terapija. 2010. №1. S. 40–47 (in Russian)].

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

Современный взгляд на цели и задачи терапии сахарного диабета 2-го типа

Профессор Стефано Дель Прато

Медицинский институт, г. Пиза, Италия

3 апреля 2017 г. в Новосибирске прошла международная конференция «Современный взгляд на цели и задачи терапии сахарного диабета 2-го типа».

Участник конференции доктор Стефано Дель Прато (Stefano Del Prato) – диабетолог, профессор кафедры эндокринологии и метаболизма в Медицинском институте, заведующий отделением диабета в Университете г. Пиза, Италия, ответил на несколько наших вопросов.

Ингибиторы ДПП4 характеризуются достаточной эффективностью и высоким профилем безопасности. На сегодняшний день не существует прямых сравнительных исследований представителей этого класса. Чем, по имеющимся данным, отличается алоглиптин от других препаратов группы глиптинов?



Выступает профессор Стефано Дель Прато

Большое спасибо за вопрос. На данном этапе мы действительно не можем говорить о большей эффективности какого-либо глиптина, поскольку не было, с позволения сказать, исследований «лицом к лицу», т. е. работ с непосредственным сравнением. Однако мы располагаем пятью сравнительными исследованиями ингибиторов ДПП4 с препаратами сульфонилмочевины. Причем продолжительность этих работ достигает двух лет – это тот срок, который позволяет полностью реализовать эффект препарата и прийти к какому-либо выводу о его долгосрочной эффективности. В четырех случаях из пяти ингибиторы ДПП4 «не хуже» препаратов сравнения, роль которых играли производные сульфонилмочевины, что принципиально, поскольку этот класс считался ранее наиболее эффективным. И одно исследование отличается от других – это исследование ENDURE, где алоглиптин продемонстрировал превосходство над препаратом сульфонилмочевины (глипизидом в дозе 5–20 мг) по удержанию гликемического контроля через два года после старта терапии.

Результаты исследования ENDURE, в котором Вы выступали как главный исследователь, действительно очень интересны. Насколько, на Ваш взгляд, они важны для практикующего эндокринолога? Стоит ли уже сейчас внедрять их в клиническую практику?

Безусловно. Результаты исследования ENDURE весьма актуальны как для практикующих эндокринологов, так и для практикующих диабетологов, поскольку учат оценивать силу действия препарата не по сиюминутной, а по от-

сроченной эффективности, поскольку пациент с диабетом может прожить 40–50 лет и даже больше. И еще один важный момент: в исследовании ENDURE наблюдение продолжалось два года – это, конечно, не очень длительный срок, но он больше, чем в других сравнительных исследованиях глиптинов и сульфонилмочевины. Два года – это срок, в рамках которого удобно проводить контролируемое рандомизированное исследование, больше – сложнее. Также за этот период можно сделать выводы о безопасности и очень хорошей переносимости алоглиптина, о которой мы уже упоминали.

В ENDURE включались пациенты с неудовлетворительным контролем гликемии на фоне терапии максимальными дозами метформина, их рандомизировали на 3 группы: метформин + алоглиптин 12,5 мг, метформин + алоглиптин 25 мг и метформин + глипизид 5–20 мг. Конечная точка была комбинированной и включала оценку сахароснижающего эффекта (гликированный гемоглобин менее 7%), оценку частоты гипогликемий и динамику массы тела. Помимо продемонстрированного превосходства над сульфонилмочевиной и устойчивой долгосрочной эффективностью, терапия обеими дозами алоглиптина 12,5 мг и 25 мг сопровождалась небольшим снижением массы тела по сравнению со значительным увеличением веса на глипизиде. Должен подчеркнуть, что набор веса – это серьезная проблема, из-за которой пациенты вообще перестают принимать препарат и участвовать в клинических исследованиях. Также в группе алоглиптина была более низкая частота гипогликемий и случаев прекращения приема препарата из-за гипогликемий по сравнению с глипизидом, несмотря на его прием в небольшой дозе (5,2 мг). Частота крупных сердечно-сосудистых событий была одинакова во всех 3-х группах.

Таким образом, характеризуя любой сахароснижающий препарат, мы должны представлять не только его влияние на гликемию сейчас и в отдаленном периоде, но также и готовность пациента его принимать, и то и другое – принципиально важно.

С профессором беседовала О.В. Цыганкова, д.м.н., доцент кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ

НОВЫЙ

Випидия

АЛОГЛИПТИН

высокий уровень
кардио-
безопасности

Сахарный диабет 2 типа ВСЁ ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЕ

- Уникальный¹⁻³ ингибитор ДПП-4, показавший высокий уровень кардиологической безопасности у пациентов с СД 2 типа, недавно перенёвших острый коронарный синдром⁴
- Уникальный¹⁻³ ингибитор ДПП-4, превосходящий препарат сульфонилмочевины (глипизид) по длительности удержания гликемического контроля⁵

1. Kodimuthal A., et al. *Bellstein J.Org.Chem.*, 2010; 6: 71. 2. Baetta R. and Corsini A. *Drugs*, 2011; 71(11): 1441-1467. 3. По данным Государственного реестра лекарственных средств (09.2015).
4. White W.B., et al. *N. Engl. J. Med.*, 2013; 369: 1327-1335. 5. Del Prato S., et al. Poster presented at the 74th Scientific Session of the ADA 2013. Poster 66-LB.

Сокращённая информация по назначению. Торговое название препарата: ВИПИДИЯ. Рег. номер: ДП - 002044 от 08.10.2014. МНН: Алоглиптин. Лекарственная форма: Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 12,5 мг, 25 мг. Показания к применению: Сахарный диабет 2 типа для улучшения гликемического контроля при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок; у взрослых в качестве монотерапии, в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином. **Способ применения и дозы:** Препарат принимают внутрь. Рекомендуемая доза препарата Випидия составляет 25 мг один раз в сутки в качестве монотерапии или в дополнение к метформину, тиазолидиндиону, производным сульфонилмочевины или инсулину, или в качестве трехкомпонентной комбинации с метформеном, тиазолидиндионом или инсулином. Препарат Випидия может приниматься независимо от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой. При назначении в дополнение к метформину или тиазолидиндиону дозу последних препаратов следует оставить без изменения. При комбинировании препарата Випидия с производными сульфонилмочевины или инсулином дозу последних целесообразно уменьшать для снижения риска развития гипогликемии. В связи с риском развития гипогликемии следует соблюдать осторожность при назначении трехкомпонентной комбинации препарата

Випидия с метформеном и тиазолидиндионом. Эффективность и безопасность алоглиптина при приеме в тройной комбинации с метформеном и производным сульфонилмочевины не исследовались. Пациентам с легкой почечной недостаточностью средней степени тяжести Випидия не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести доза препарата Випидия составляет 12,5 мг один раз в сутки. Не требуется коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Не требуется коррекция дозы препарата Випидия у пациентов старше 65 лет. **Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. Противопоказания:** повышенная чувствительность к алоглиптину или к любому вспомогательному веществу, или серьезные реакции гиперчувствительности к любому ДПП-4 ингибитору в анамнезе, в том числе анафилактические реакции, анафилактический шок и ангионевротический отек; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс III-IV по функциональной классификации хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации); тяжелая печеночная недостаточность (взаимодействие клинических данных о применении; тяжелая почечная недостаточность, беременность, период грудного вскармливания в связи с отсутствием клинических данных о применении; детский

возраст до 18 лет в связи с отсутствием клинических данных по применению. **Побочное действие (частое):** Головная боль, боль в эпигастриальной области, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, зуд, сыпь, инфекции верхних дыхательных путей, насморк. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. С осторожностью:** Острый инфаркт в анамнезе. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести. В комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином. **Применение:** трехкомпонентной комбинации препарата Випидия с метформеном и тиазолидиндионом. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

000 «Торед Фармасьютикалс»
119048, Москва, ул. Усачева,
д. 2, стр. 1
тел: +7 (495) 933 55 11
факс: +7 (495) 502 15 25
www.takeda.com.ru
www.endocrinology.ru

Дата выхода рекламы:
Май 2017 г.



Местная терапия воспалительных заболеваний глотки

Профессор А.В. Гуров, к.м.н. М.А. Юшкина

ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

В статье рассматриваются современные проблемы воспалительных заболеваний глотки. Авторы приводят данные об этиологии и патогенезе заболеваний, наиболее часто сопровождающихся воспалением и болью в горле, – остром фарингите, хроническом фарингите, ангинах, хроническом тонзиллите. Обсуждается роль различных микроорганизмов – вирусов, бактерий (в т. ч. *S. pyogenes*) и грибов в развитии воспалительных изменений глотки. Подробно рассмотрены механизмы формирования хронических изменений слизистой оболочки глотки, роль гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в генезе хронического фарингита и постоянной боли в горле. В статье приведены данные о возможностях местной терапии воспалительной патологии глотки. Авторы обсуждают преимущества использования и показания для применения препаратов Стрепсилс. Подробно описаны состав и фармакологическое действие препаратов Стрепсилс Интенсив, Стрепсилс Плюс, Стрепсилс с ментолом и эвкалиптом. Предложен вариант купирования болевого синдрома у больных после тонзиллэктомии с помощью спрея Стрепсилс Плюс. Приводятся данные отечественных и зарубежных авторов об эффективности и безопасности применения препаратов Стрепсилс. Авторы делают вывод, что препарат Стрепсилс может быть использован в качестве топической терапии воспалительных заболеваний глотки.

Ключевые слова: воспалительные заболевания глотки, боль в горле, Стрепсилс.

Для цитирования: Гуров А.В., Юшкина М.А. Местная терапия воспалительных заболеваний глотки // РМЖ. 2017. № 11. С. 792–796.

ABSTRACT

Local therapy of inflammatory diseases of the pharynx

Gurov A.V., Yushkina M.A.

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

The article deals with modern problems of inflammatory diseases of the pharynx. The authors give data on the etiology and pathogenesis of diseases most often accompanied by inflammation and sore throat - acute pharyngitis, chronic pharyngitis, tonsillitis, chronic tonsillitis. The role of various microorganisms - viruses, bacteria (including *S. pyogenes*) and fungi in the development of inflammatory changes in the pharynx is discussed. The article considers in detail the mechanisms of formation of chronic changes in the mucous membrane of the pharynx, the role of gastroesophageal reflux disease in the genesis of chronic pharyngitis and persistent sore throat. The article presents data on the possibilities of local therapy of inflammatory pathology of the pharynx. The authors discuss the benefits and indications for the use of Strepsils drugs. There is a detailed description of the composition and pharmacological effects of Strepsils Intensive, Strepsils Plus, Strepsils with menthol and eucalyptus. The authors offer the most optimal way of pain relief in patients after tonsillectomy with the use of Strepsils Plus. The data of domestic and foreign authors concerning the effectiveness and safety of the use of Strepsils preparations are presented. The authors conclude that the drug Strepsils can be used as a topical therapy for inflammatory diseases of the pharynx.

Key words: inflammatory diseases of the pharynx, sore throat, Strepsils.

For citation: Gurov A.V., Yushkina M.A. Local therapy of inflammatory diseases of the pharynx // RMJ. 2017. № 11. P. 792–796.

Введение

Воспалительные заболевания глотки являются неотъемлемой частью работы врача-оториноларинголога, что обусловлено высокой распространенностью данной патологии и, как следствие, частым обращением пациентов. Несмотря на значительные успехи в изучении этиологии и патогенеза заболеваний глотки, в настоящее время не только не происходит заметного снижения заболеваемости, но и отмечается ее устойчивый ежегодный рост [1]. Это объясняется особенностями анатомии и физиологии глотки, а также ростом резистентности микроорганизмов в результате широкого и, нередко, бесконтрольного приема антимикробных препаратов.

Глотка представляет собой полый мышечный орган, который является частью дыхательных путей и пищеварительного тракта, образованный мышцами, покрытый фиб-

розной оболочкой и выстланный слизистой оболочкой. Особое значение имеют лимфатические структуры глотки – элементы так называемого лимфаденоидного кольца Пирогова – Вальдеера, представленного глоточной, трубными, небными и язычной миндалинами, а также лимфоидными гранулами и боковыми валиками задней стенки глотки. Все перечисленные структуры относятся к периферическому отделу иммунной системы и осуществляют реакции клеточного и гуморального иммунитета, функционируя как орган лимфопозеза и обеспечивая защиту слизистых оболочек [2, 3].

Глотка в норме обильно колонизирована микрофлорой, которую принято делить на сапрофитную, практически никогда не вызывающую гнойно-воспалительных заболеваний, и условно-патогенную, способную в определенных, неблагоприятных для макроорганизма условиях, вызывать

патологические процессы [4]. Важную роль в обеспечении барьерной функции играет сама слизистая оболочка глотки посредством образования секрета, в составе которого имеются иммуноглобулины и секреторные антитела, а также неспецифические защитные факторы: лизоцим, лактоферрин, интерферон и др. Кроме того, образование секрета и колонизация слизистой оболочки представителями нормальной микрофлоры препятствуют адгезии патогенных микроорганизмов и соответственно развитию очага инфекции [2, 3].

Состав нормальной микрофлоры глотки может претерпевать значительные изменения у пациентов с хронической соматической патологией, особенно сопровождающейся нарушением обменных процессов в организме. Недавно проведенные исследования показали, что у больных сахарным диабетом в микробном биоценозе глотки преобладает условно-патогенная транзитная микрофлора, отмечается высокий процент высеваемости золотистого стафилококка и грибов рода *Candida*, что объясняет повышенную восприимчивость данного контингента пациентов к гнойно-воспалительным заболеваниям [5].

Клиническая картина воспалительных заболеваний глотки

Воспалительный процесс в области верхних дыхательных путей чаще всего имеет инфекционный генез, связанный с попаданием, адгезией и размножением вирулентных микроорганизмов, чему благоприятствует снижение факторов общей и местной резистентности. Так, острое воспаление слизистой оболочки глотки, острый фарингит (ОФ), в 70% случаев имеет вирусную этиологию, при этом наиболее значительную роль играют риновирусы, реже встречаются коронавирусы, респираторно-синцитиальный вирус, аденовирус, вирусы гриппа и парагриппа [2, 6]. Фарингит может протекать как самостоятельное заболевание или быть одним из симптомов ОРВИ. Среди бактериальных возбудителей наибольшее значение имеют *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus spp.*, *Corynebacterium spp.* и *Streptococcus pneumoniae* [2, 4, 7].

При ОФ больные чаще всего отмечают неприятные ощущения в глотке: боль при глотании, сухость, жжение, першение, скопление вязкой слизи на задней стенке глотки, ощущение инородного тела в горле. При распространении воспаления на область носоглотки и появлении отека слизистой оболочки слуховых труб может возникать заложенность и дискомфорт в ушах; при этом отмечается затруднение носового дыхания и гнусавость, особенно у детей [1, 2].

Фарингоскопическая картина при ОФ характеризуется гиперемией и отеком слизистой оболочки глотки, иногда – появлением на стенках глотки слизисто-гнойных наложений. Отмечается воспалительная инфильтрация небных дужек, небной занавески и *uvula*. На задней и боковой стенках глотки нередко можно видеть отдельные лимфаденоидные фолликулы в виде ярко-красных округлых возвышений – гранул (гранулезный фарингит), на боковых стенках – увеличенные в размерах, инфильтрированные лимфаденоидные валики (боковой фарингит). Однако стойкая гипертрофия гранул и боковых валиков наиболее характерна для обострения хронического фарингита (ХФ).

Хроническое воспаление слизистой оболочки глотки развивается как следствие острого воспаления при неадекватном лечении и неустранимых этиологических факторах. ХФ характерен для лиц среднего и пожилого воз-

раста, у детей встречается сравнительно редко. Развитие ХФ обусловлено длительным местным раздражением слизистой оболочки глотки, повторными острыми воспалениями, хроническим тонзиллитом, рецидивирующими заболеваниями носа и околоносовых пазух. Согласно характеру развивающихся изменений слизистой оболочки глотки различают катаральную, гипертрофическую и атрофическую формы ХФ. Для катаральной формы характерна диффузная стойкая венозная гиперемия и пастозность слизистой оболочки. При гипертрофической форме ХФ возникает утолщение всех слоев слизистой оболочки глотки, чаще локализованное в области задней стенки (гранулезный фарингит) или ее боковых отделов (боковой фарингит). Для атрофической формы характерны резкое истончение и сухость слизистой оболочки [1, 2].

Фарингит часто развивается при постоянно затрудненном носовом дыхании. Он может быть вызван не только дыханием через рот, но и злоупотреблением сосудосуживающими каплями, которые стекают из полости носа в глотку и оказывают там ненужный анемизирующий эффект. Симптомы фарингита могут присутствовать при так называемом постназальном синдроме (англоязычный термин – *postnasal drip*). В этом случае дискомфорт в горле связан со стеканием патологического секрета из полости носа или околоносовых пазух по задней стенке глотки [2, 8].

К развитию ХФ могут привести воздействие неблагоприятных климатических и экологических факторов (пыль, химические вещества, горячий сухой или задымленный воздух), курение и злоупотребление алкоголем.

Причиной ХФ нередко является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – нарушение перистальтики органов эзофагогастроуденальной зоны с часто повторяющимися забросами в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, с удлинением времени экспозиции рефлюктата в пищеводе, приводящего к повреждению его слизистой оболочки. При недостаточности сфинктеров пищевода содержимое желудка может попадать в различные отделы глотки и гортани, вызывая там химическое повреждение слизистых оболочек. Характерной жалобой для рефлюкс-ассоциированного фарингита является боль в горле, которая часто возникает в ночное время. Может отмечаться ощущение кома в горле, першение, затекание из носа. При осмотре можно видеть гиперемию слизистой оболочки задней стенки глотки, изменения в области межчерпаловидного пространства и грушевидных синусов, часто наблюдаются все признаки, характерные для простой формы хронического тонзиллита, – казеозные пробки, признаки Гизе, Зака, Преображенского. В данной ситуации без устранения основной причины со стороны желудочно-кишечного тракта методы местной терапии ХФ малоэффективны, поэтому пациенты должны пройти необходимое обследование и лечение у гастроэнтеролога [2, 9].

Клиническая картина ХФ чаще всего характеризуется ощущениями першения, саднения, щекотания, дискомфортом при глотании и чувством инородного тела, при этом, как правило, не наблюдается существенного ухудшения общего состояния и повышения температуры тела.

Часто встречаемой воспалительной патологией глотки является ангина – острое общее инфекционное заболевание с очагом воспаления преимущественно в небных миндалинах, реже в других миндалинах лимфаденоидного глоточного кольца. Различают три формы возникновения обычных ангин: 1) эпизодическую при воздействии на чело-

века неблагоприятных условий внешней среды; 2) эпидемическую при заражении от больного ангиной; 3) как обострение хронического тонзиллита. Среди различных видов ангин преобладают банальные – катаральная, фолликулярная, лакунарная и смешанная. Реже встречаются ангины при инфекционных заболеваниях, заболеваниях крови и атипичные.

Для банальных ангин характерно наличие ряда четких критериев, отличающих их от других форм. Развиваются сходные признаки интоксикации организма, обычно определяются патологические изменения в обеих небных миндалинах, длительность течения заболевания в среднем составляет 7 дней [1–3]. Ангины могут вызывать различные возбудители: стрептококки, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheria* (дифтерия), анаэробы и спирохеты (ангина Симановского – Плаута – Венсана), примерно в 10–13% наблюдений – микоплазмы и хламидии. Среди бактериальных возбудителей ангины важнейшая этиологическая роль принадлежит β-гемолитическому стрептококку группы А (БГСА). Достаточно часто встречаются поражения глотки вирусного характера, что существенно усложняет диагностику данных состояний. Помимо этого, имеет значение наследственно-генетическая предрасположенность [1–3].

БГСА-инфекция передается воздушно-капельным путем, источником заражения обычно становятся больные или носители БГСА, если имеют место тесный контакт или высокая степень обсемененности. Вспышки заболевания чаще бывают осенью или весной. Частота ангин, вызванных БГСА, у детей старше 5 лет и у взрослых, составляет от 35 до 50% [7]. Классическая стрептококковая инфекция обычно протекает с выраженными явлениями интоксикации, значительной болью в горле и, часто, затруднением глотания, фебрильной лихорадкой, увеличением регионарных лимфатических узлов, появлением либо нагноившихся лимфоидных фолликулов небных миндалин, либо налета, исходящего из лакун, но не распространяющегося за пределы миндалин. Основу медикаментозного лечения ангин составляет системная антибактериальная терапия. Адекватная антибактериальная терапия БГСА-тонзиллита должна решать две основные задачи: во-первых, уменьшение тяжести и длительности клинических симптомов и предотвращение развития гнойных осложнений (паратонзиллит и др.), во-вторых, обеспечение эрадикации возбудителя для предупреждения развития поздних системных осложнений, наиболее тяжелыми среди которых являются острая ревматическая лихорадка с последующим ревматическим поражением сердца и суставов и постстрептококковый гломерулонефрит.

Наиболее распространенной патологией глотки является хронический тонзиллит (ХТ) – общее хроническое инфекционно-аллергическое заболевание, при котором в небных миндалинах под влиянием снижения иммунитета формируется очаг инфекции [1–3].

По токсико-аллергическому воздействию на организм очаговая инфекция в небных миндалинах при ХТ значительно превышает таковую при другой локализации очаговой инфекции. ХТ может быть следствием как первичных воспалительных процессов в небных миндалинах (острых ангин), так и вторичного воспаления при частых ОРВИ, заболеваниях полости рта – стоматитах, гингивитах и т. п.

Основным этиологическим фактором ХТ является БГСА, далее по частоте встречаемости следуют золоти-

стый стафилококк, пневмококк, облигатно-анаэробные микроорганизмы и атипичная микрофлора [1–3].

Наиболее характерный клинический признак ХТ – ангины, которые могут быть и относительно редкими – 1 раз в 2–3 года, и частыми – до 4–5 раз в год.

При фарингоскопии отмечаются местные признаки ХТ – гной и казеозные пробки в лакунах, спайки миндалин с небными дужками, признаки Гизе, Зака, Преображенского. Из анамнеза уточняют наличие местных сопряженных заболеваний: паратонзиллит, парафарингит, ХФ. В основе определения формы ХТ и выбора адекватной терапии, наряду с учетом местных признаков заболевания, лежит выявление токсико-аллергических проявлений и диагностика общих сопряженных с ХТ заболеваний, а также частота обострений ХТ [2, 7].

Выраженный воспалительный и болевой синдром в горле может наблюдаться при микотических поражениях ротоглотки. При этом ведущая роль отводится дрожжевым грибам рода *Candida* (93% случаев). Необходимо отметить, что грибковые заболевания полости рта и глотки наиболее характерны для пациентов, проходящих длительные курсы антибактериальной терапии, использующих ингаляционные кортикостероиды для лечения бронхиальной астмы, больных сахарным диабетом и системными заболеваниями. При обнаружении грибкового поражения не стоит забывать о врожденных и приобретенных иммунодефицитах, в т. ч. ВИЧ-инфекции [2].

Лечение

Несмотря на то что заболевания глотки, как было сказано выше, могут быть обусловлены самыми разными причинами и соответственно требовать дифференцированного подхода к лечению, одним из основных методов терапии указанных состояний являются препараты, действие которых направлено на устранение болевого синдрома. Боль в горле большей или меньшей интенсивности сопровождается практически все воспалительные заболевания глотки. Это объясняется особенностями анатомии и физиологии глотки, которая получает чувствительную и двигательную иннервацию из глоточного сплетения, располагающегося на наружной поверхности среднего констриктора глотки. Глоточное сплетение формируется из ветвей тройничного, языкоглоточного, добавочного и блуждающего нервов, а также волокон от верхнего шейного узла симпатического ствола. Чувствительная иннервация верхнего отдела глотки в основном осуществляется второй ветвью тройничного нерва, среднего отдела – ветвями языкоглоточного нерва, нижнего отдела – внутренней ветвью верхнего гортанного нерва, отходящего от n. vagus. Такое обилие нервных связей обуславливает возможность иррадиации боли в ухо, нижнюю челюсть и другие анатомические области [2].

В лечении воспалительных заболеваний глотки системная антибактериальная и противовоспалительная терапия применяется строго по показаниям, в частности при ангине и ее осложнениях, в большинстве же случаев – при лечении ОФ и ХФ – она не показана. Для таких ситуаций предусмотрена местная (топическая) терапия.

При этом одним из важных требований, предъявляемых к современным препаратам, устраняющим болевой синдром в глотке, является комплексное воздействие с собственной активностью в отношении инфекционных патогенов, вызывающих развитие воспаления. Кроме того, данные препараты должны быть максимально безопасными.

**УНИКАЛЬНЫЙ
ПРЕПАРАТ***



**Содержит активное вещество —
флурбипрофен**



- Помогает лечить горло быстро и надолго**
- Показан при боли в горле вирусного и бактериального происхождения***

Фармакотерапевтическая группа: НПВП Рег.Уд ЛСР-000884/09

Реклама. Номер материала :000299 Дата выхода: январь 2015

*По данным IMS Health от 9 сентября 2015 года Стрепсилс Интенсив является единственным таблетированным лекарственным средством, обращающимся на территории РФ, от боли в горле с флурбипрофеном.

**согласно инструкции действие препарата Стрепсилс Интенсив наступает через 30 минут после начала рассасывания таблетки в полости рта и продолжается в течение 2-3 часов.

***Sedinkin AA, Baladin AV and Dimova AD. Results of an prospective controlled randomized comparative trial of efficacy and tolerance of sublingual tablets flurbiprofen (Strepfen) and paracetamol in patients with throat pain in acute infectious-inflammatory diseases of the upper respiratory tracts Vestn Otorhinolaryngol 2004;5:52-3

Реклама

ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

В состав топических препаратов для купирования боли и воспаления в горле могут входить местные антибиотики, антисептики, местные антимикотики, анестетики и нестероидные противовоспалительные средства, лизаты бактерий, факторы неспецифической защиты слизистых оболочек, обладающие противовирусным действием (лизоцим, интерферон), эфирные масла – ментол, эвкалипт. В качестве антисептиков в местных формах для рассасывания и ингаляций обычно используют хлоргексидин, гексетидин, бензидамин, амбазон, тимол и его производные, различные спирты, препараты йода, витамины (аскорбиновая кислота). Местные препараты могут назначаться в виде полосканий, инсуффляций, ингаляций, а также таблеток, пастилок и леденцов для рассасывания.

На современном фармацевтическом рынке представлен целый спектр препаратов для местной терапии боли и воспаления в горле, но не все они одинаково эффективны и безопасны. Одним из наиболее зарекомендовавших себя средств является линейка препаратов Стрепсилс: Стрепсилс Интенсив, Стрепсилс Плюс, Стрепсилс с ментолом и эвкалиптом, выпускаемая уже почти 30 лет фирмой «Рекитт Бенкизер» (Великобритания) и пользующаяся заслуженным доверием у врачей и пациентов.

Препарат Стрепсилс Интенсив содержит активное вещество – флурбипрофен 8,75 мг, благодаря которому происходит угнетение синтеза простагландинов – медиаторов воспаления и боли, что способствует противовоспалительному и анальгезирующему действию. Высокая степень безопасности препарата объясняется его преимущественным действием на местном уровне, концентрация флурбипрофена в системном кровотоке мала, поэтому вероятность возникновения побочных реакций крайне низка. Форма выпуска препарата – таблетки для рассасывания, позволяют действующему веществу оказывать лечебный эффект непосредственно в месте локализации воспалительного процесса. Препарат снижает отечность слизистой оболочки глотки на срок до 4–6 ч, что значительно облегчает затрудненное глотание и подавляет воспалительный процесс, возникший в результате воздействия как вирусов, так и бактерий [10–12].

Стрепсилс Интенсив рекомендуется применять взрослым и детям старше 12 лет по одной таблетке каждые 3–6 ч. Таблетки необходимо рассасывать до полного растворения, при рассасывании следует перемещать таблетку по всей полости рта во избежание повреждения слизистой в месте рассасывания. Не следует употреблять более 5 таблеток в течение 24 ч, также не рекомендуется принимать таблетки более 3 дней и превышать указанную в инструкции дозировку препарата. При сохранении высокой температуры тела, головной боли или других нежелательных явлений необходимо обратиться к врачу [13].

Не менее примечательной является линейка препаратов Стрепсилс, в состав которых включены вещества с антисептическим действием: 2,4-дихлорбензиловый спирт и амилметакрезол, обеспечивающие активность в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в т. ч. *S. pyogenes*, а также способных оказывать антимикотическое действие (*Candida albicans*) и противовоспалительный эффект [6]. Так, в состав препарата Стрепсилс Плюс входят 2,4-дихлорбензиловый спирт и амилметакрезол, а также 10 мг лидокаина, который оказывает местное анестезирующее и противоотечное действие. Данный препарат разрешен детям начиная с

12 лет и рекомендован при воспалительных заболеваниях глотки и полости рта, сопровождающихся выраженным болевым синдромом.

Другая форма выпуска препарата Стрепсилс Плюс, в виде спрея, содержит отличные от таблетированной формы дозы активных веществ: 0,29 мг амилметакрезола, 0,58 мг 2,4-дихлорбензилового спирта, 0,78 мг лидокаина. Проведенные исследования показали, что пациентам после тонзиллэктомии гораздо легче применять спрей Стрепсилс Плюс по сравнению с рассасыванием таблетированной формы, что позволяет адресовать спрей Стрепсилс Плюс данному контингенту пациентов [14].

Для больных, страдающих сахарным диабетом, была разработана специальная форма выпуска Стрепсилс без сахара, содержащая 2 основных активных вещества – 2,4-дихлорбензиловый спирт и амилметакрезол, а также 2 мг сахарината натрия (в состав остальных препаратов линии входит сахарный сироп).

Таблетки для рассасывания Стрепсилс без сахара со вкусом клубники или лимона можно применять детям с 6 лет. Стрепсилс с ментолом и эвкалиптом помимо основных действующих веществ содержит 8 мг левоментола, что позволяет не только купировать воспаление и болевой синдром, но и бороться с заложенностью носа благодаря эфирным маслам ментола и эвкалипта. Данная форма препарата может быть использована при ОРВИ, сопровождающихся как болью в горле, так и симптомами ринита.

Высокая степень эффективности и безопасности препаратов Стрепсилс доказана множеством отечественных и зарубежных исследований [10–15], накоплен большой клинический опыт применения его в лечебной практике. Широкий спектр форм препарата позволяет подобрать наиболее подходящую в каждом конкретном клиническом случае, что делает Стрепсилс препаратом выбора при местной терапии воспалительных заболеваний глотки.

Литература

1. Руководство по очаговой инфекции в оториноларингологии / под ред. В.Т. Пальчуна, А.И. Крюкова, М.М. Магомедова. М.: GEOTAP-Медиа, 2015. 224 с. [Rukovodstvo po ochagovoj infekcii v otorinolaringologii / pod red. V.T. Pal'chuna, A.I. Krjukova, M.M. Magomedova. M.: GEOTAR-Media, 2015. 224 s. (in Russian)].
2. Пальчун В.Т., Лучихин Л.А., Крюков А.И. Воспалительные заболевания глотки. М.: GEOTAP-медиа, 2007. 288 с. [Pal'chun V.T., Luchihin L.A., Krjukov A.I. Vospalitel'nye zabojevanija glotki. M.: GjeOTAR-media, 2007. 288 s. (in Russian)].
3. Плужников М.С., Лавренова Г.В., Левин М.Я., и др. Хронический тонзиллит. Клиника и иммунологические аспекты. СПб.: Диалог, 2010. 224 с. [Hronicheskiy tonsillit. Klinika i immunologicheskie aspekty. Pluzhnikov M.S., Lavrenova G.V., Levin M.Ja/ i dr. SPb.: Dialog, 2010. 224 s. (in Russian)].
4. Гуров А.В. Клинико-микробиологическая оценка очагов гнойно-септических заболеваний в оториноларингологии: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2011. 53 с. [Gurov A.V. Kliniko-mikrobiologicheskaja ocenka ochagov gnojno-septicheskikh zabojevanij v otorinolaringologii: avtoref. diss. ... d-ra med. nauk. M., 2011. 53 s. (in Russian)].
5. Гуров А.В., Бирюкова Е.В., Юшкина М.А. Современные проблемы диагностики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов у больных сахарным диабетом // Вестн. оторинолар. 2011. №2. С. 76–80 [Gurov A.V., Birjukova E.V., Juschkina M.A. Sovremennye problemy diagnostiki i lechenija gnojno-vospalitel'nyh zabojevanij LOR-organov u bol'nyh saharnym diabetom // Vestn otorinolar. 2011. №2. S. 76–80 (in Russian)].
6. McNally D., Simpson M., Morris C. et al. Rapid relief of acute sore throat with AMC/DCBA throat lozenges: randomised controlled trial. Int J Clin Pract. 2010 Jan/Vol. 64(2). P. 194–207.
7. Пальчун В.Т., Гуров А.В., Аксенова А.В., Гусева О.А. Современные представления о токсико-аллергических проявлениях хронической тонзиллярной патологии, его этиологическая и патогенетическая роль в возникновении и течении общих заболеваний // Вестник оториноларингологии. 2012. №2. С. 5–12 [Pal'chun V.T., Gurov A.V., Aksenova A.V., Guseva O.A. Sovremennye predstavlenija o toksiko-allergicheskikh projavlenijah hronicheskoj tonsilljarnoj patologii, ego jetiologicheskaja i patogeneticheskaja rol' v vzniknovenii i techenii obshhix zabojevanij // Vestnik otorinolaringologii. 2012. №2. S. 5–12 (in Russian)].

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

Эффективность бактериальных иммуностимуляторов в терапии и профилактике инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов

К.м.н. А.А. Кривопапов, профессор С.В. Рязанцев, В.А. Шаталов, С.В. Шервашидзе

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

Первичная заболеваемость при очаговой инфекционно-воспалительной патологии ЛОР-органов взрослого и детского населения, согласно статистической информации Минздрава России, не имеет тенденции к снижению. Основными причинами роста заболеваемости являются: неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по острым респираторным вирусным инфекциям (ОРВИ), являющимся причиной вторичных иммунодефицитных состояний и бактериальных инфекций ЛОР-органов, устойчивость микроорганизмов к антибактериальным препаратам, обусловленная генетическими механизмами, а также способностью патогенов к образованию биопленок.

Цель исследования: оценка терапевтической и профилактической эффективности препарата Исмиген® относительно длительности течения и тяжести обострения хронического риносинусита и хронического тонзиллофарингита в эпидемиологический по ОРВИ сезон.

Материал и методы: настоящее исследование является сравнительным, рандомизированным, проспективным, когортным. Все пациенты, соответствующие критериям включенные в исследование, были рандомизированы на 4 группы. В 1-й группе 20 пациентов с диагнозом «обострение хронического риносинусита (ХРС)» получали стандартную терапию + Исмиген®; во 2-й группе 30 пациентов с диагнозом «обострение хронического тонзиллофарингита (ХТФ)» получали стандартную терапию + Исмиген®; в 3-й группе 20 пациентов с диагнозом «обострение ХРС» получали только стандартную терапию; в 4-й группе 30 пациентов с диагнозом «обострение ХТФ» получали только стандартную терапию.

Результаты: препарат Исмиген® (таблетки подъязычные), включенный в стандартную терапию обострений ХРС и ХТФ, продемонстрировал высокую эффективность (в сравнении с группой контроля, получающей стандартное лечение), уменьшая продолжительность обострения и показывая более быструю положительную динамику клинической картины заболевания, которая устойчиво сохранялась в течение всего периода наблюдения. Профилактический эффект применения препарата Исмиген® заключается в статистически достоверном снижении количества, средней продолжительности и тяжести обострений ХРС/ХТФ и ОРВИ, а также продолжительности антибактериальной терапии в течение 6 мес. наблюдения.

Ключевые слова: инфекционно-воспалительные заболевания верхних дыхательных путей, осложнения, хронический риносинусит, хронический тонзиллофарингит, бактериальные лизаты, Исмиген®.

Для цитирования: Кривопапов А.А., Рязанцев С.В., Шаталов В.А., Шервашидзе С.В. Эффективность бактериальных иммуностимуляторов в терапии и профилактике инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов // РМЖ. 2017. № 11. С. 797–804.

ABSTRACT

Efficacy of bacterial immunostimulants in the therapy and prevention of infectious and inflammatory diseases of the ENT organs

Krivopalov A.A., Ryazantsev S.V., Shatalov V.A., Shervashidze S.V.

Saint-Petersburg Scientific and Research Institute of ear, throat, nose and speech

According to statistical information of the Ministry of Health of Russia, the primary morbidity rate in focal infectious-inflammatory pathology of ENT organs of adults and children has no tendency to decrease. The main causes of the morbidity rate growth are: unfavorable epidemiological situation in ARVI, which cause the secondary immunodeficiency states and bacterial infections of ENT organs, the resistance of microorganisms to antibacterial drugs, caused by genetic mechanisms, and the ability of pathogens to form biofilms.

The aim of the study was to evaluate the efficacy of the therapeutic and protective action of the drug Ismigen® on the duration of the exacerbation and the severity of exacerbation of chronic rhinosinusitis and chronic tonsillopharyngitis during the epidemiological season of acute respiratory viral infections.

Material and methods. The present study is comparative, randomized, prospective, cohort. All the patients who met the inclusion criteria and which were included into the study were randomized into 4 groups. Group 1: 20 patients with diagnosed exacerbation of chronic rhinosinusitis (CRS) received standard therapy + Ismigen®; Group 2: 30 patients with diagnosed exacerbation of chronic tonsillopharyngitis (CTPh) received standard therapy + Ismigen®; Group 3: 20 patients with diagnosed exacerbation of CRS received only standard therapy; Group 4: 30 patients with diagnosed acute CTPh received only standard therapy.

Results. The use of Ismigen® (sublingual tablets) included in the standard therapy of exacerbations of CRS and CTPh showed its effectiveness (in comparison with the control group receiving standard treatment) by shortening the duration of disease exacerbation and improving the dynamics of the clinical picture of the disease, which was stable throughout the observation period. The effectiveness of the protective action results in a statistically significant decrease in the number, average duration, severity of exacerbations of CRS/CTPh and/or ARVI and the duration of antibiotic therapy during the next 6-months period.

Key words: infectious-inflammatory diseases of the upper respiratory tract, complications, chronic rhinosinusitis, chronic tonsillopharyngitis, bacterial lysates, Ismigen®.

For citation: Krivopalov A.A., Ryazantsev S.V., Shatalov V.A., Shervashidze S.V. Efficacy of bacterial immunostimulants in the therapy and prevention of infectious and inflammatory diseases of the ENT organs // RMJ. 2017. № 11. P. 797–804.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, патология органов дыхания занимает 1-е (в ряде стран 2-е) место в структуре заболеваемости населения во всем мире. В нашей стране в общей структуре патологии органов дыхания заболевания верхних дыхательных путей составляют около 60% [1]. Согласно статистической информации Минздрава России, первичная заболеваемость при очаговой патологии ЛОР-органов взрослого и детского населения не имеет тенденции к снижению [2].

По данным главных специалистов-оториноларингологов 34 субъектов Российской Федерации, средняя частота встречаемости инфекционно-воспалительных заболеваний околоносовых пазух на койках круглосуточных стационаров составила 32,7%, глотки и гортани – 13,3%. В целом доля инфекционно-воспалительной патологии ЛОР-органов в оториноларингологических отделениях составила 63,0%, а уровень госпитализации – 0,3 случая на 1000 населения [3].

Одной из причин роста инфекционной заболеваемости верхних дыхательных путей может служить неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по острым респираторным вирусным инфекциям (ОРВИ). Эпидемии гриппа и ОРВИ возникают ежегодно и поражают до 15% населения земного шара.

Вирусные инфекции верхних дыхательных путей являются причиной самого большого экономического ущерба из всех инфекционных заболеваний в мире. В Российской Федерации ежегодно регистрируется до 50 млн инфекционных заболеваний, из них до 90% – ОРВИ [3].

Столь высокая заболеваемость ОРВИ обусловлена многообразием этиологических факторов. Известно более 200 штаммов вирусов возбудителей гриппа и ОРВИ: аденовирусы, риновирусы, реовирусы, респираторно-синцитиальный вирус и др. При этом отмечается высокая изменчивость и тропность вирусов к зонам поражения респираторного тракта: риновирусы, которых около 100 штаммов, – наиболее частая причина острых инфекционных ринитов [4].

Развитие вторичного иммунодефицитного состояния – неотъемлемая часть клинической картины респираторной вирусной инфекции. На этом фоне возникает высокий риск реализации вирулентных свойств условно-патогенных микроорганизмов, персистирующих на слизистой верхних дыхательных путей, а также грибковой суперинфекции. Возникновение острого воспалительного процесса ЛОР-органов (острые формы и обострение хронических гнойных риносинуситов, острые средние отиты, острые формы и обострение хронического тонзиллофарингита), нижних дыхательных путей, ассоциированные с вирусной респираторной инфекцией, возникают с достаточно высокой частотой [5].

Постоянный рост устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам является одной из актуальных и нерешенных задач современной медицинской науки. Злободневность проблемы заключается в том, что после разработки нового антибактериального препарата неизменно возникает устойчивость к нему. Сегодня весь мир вступает в постантибиотическую эру, и это происходит повсеместно как в развитых, так и в развивающихся странах [6]. Значимость проблемы антибиотикорезистентности определяется также тем, что она затрагивает не только медицинскую область, но и общество в целом. Широкое распространение резистентных внутрибольничных патогенов, рост тяжелых и осложненных форм инфекционных забо-

леваний ведут не только к удорожанию стоимости лечения, но и росту больничной летальности. Резистентность микроорганизмов к антибактериальным препаратам служит одной из причин роста частоты отогенных и риносинусогенных гнойно-септических и внутричерепных осложнений в ЛОР-стационарах Российской Федерации. За период с 2009 по 2014 г., по данным главных специалистов-оториноларингологов регионов, зарегистрировано увеличение частоты встречаемости указанных осложнений у больных с риносинуситом на 0,35%, средним отитом – на 0,13%, с инфекциями глотки и гортани – на 1,31% [3].

Современные медико-биологические исследования доказывают способность большинства патогенных и условно-патогенных микроорганизмов к образованию биопленок. «Биопленка» – термин, обобщающий формы существования микроорганизмов в сообществах. Биопленки, включающие множество видов микроорганизмов, составляют микроконсорциумы (смешанные биопленки) – это сложно устроенные комплексы с высокоорганизованной архитектурой и ультраструктурой, с высоким уровнем межклеточной коммуникации и горизонтальной передачей генов. Открытие биопленок стало фундаментальным научным достижением, которое заставляет менять традиционные подходы к терапии инфекционных заболеваний. По данным современной литературы, именно биопленки являются причиной рецидивирующего и хронического течения инфекционно-воспалительных процессов [7–8].

Одним из путей решения обозначенных проблем выступает клиническое применение иммуностимулирующих препаратов, обладающих способностью стимулировать системный (врожденный и приобретенный) иммунитет. Воздействуя на клеточное и гуморальное звенья иммунитета, эти препараты способствуют специфическому иммунному ответу, активируют факторы неспецифической защиты (лизоцим, муцин, лактоферрин, мукоцилиарный клиренс). Благодаря своему механизму действия иммуностимулирующие препараты снижают частоту острых респираторных инфекций и рецидивов хронических заболеваний, обеспечивают эрадикацию возбудителя, быстрое и полное выздоровление, уменьшают сроки и объем этиотропного медикаментозного лечения, а соответственно стоимость лечения, способствуют уменьшению антибиотикорезистентности [9].

Бактериальные лизаты – наиболее изученная и эффективная группа иммуностимулирующих препаратов. Первые результаты клинических исследований их применения были опубликованы на рубеже XIX–XX вв. Лизаты представляют смесь антигенов инактивированных бактерий – наиболее распространенных возбудителей инфекционных заболеваний. Чем более сохранена антигенная структура бактериальной клеточной стенки после процесса инактивации микроорганизмов в процессе производства препарата, тем большими иммуногенными и терапевтическими свойствами обладает препарат. Важнейшее значение в развитии клинической эффективности бактериального лизата имеет и путь введения препарата: сублингвальный – наиболее эффективен при лечении инфекций верхних и нижних дыхательных путей, при этом обеспечивается максимальная индукция гуморальных факторов иммунологической защиты, в т. ч. иммуноглобулина (Ig) A [10, 11].

Комбинированный иммуностимулирующий препарат Исмиген® (таблетки подъязычные) содержит микрочастицы, получаемые в результате механической деструкции бак-

терий, которые более эффективно подвергаются захвату дендритными клетками и обладают более высокой иммуногенностью по сравнению с химическими лизатами. В исследовании С. Czerkinsky et al. (2005–2011), La Mantia I. et al. (2007) и В. Morandi et al. (2011) доказано преимущество сублингвальной формы препарата, применяемого в целях стимуляции иммунитета респираторного тракта [12–16].

Препарат Исмиген® содержит комбинацию 13 штаммов 8 видов инактивированных бактерий: *Staphylococcus aureus* (6 млрд); *Streptococcus pyogenes* (6 млрд); *Streptococcus viridans* (6 млрд); *Klebsiella pneumoniae* (6 млрд); *Klebsiella ozenae* (6 млрд); *Haemophilus influenzae* (6 млрд); *Moraxella catarrhalis* (6 млрд); *Streptococcus pneumoniae* (6 млрд, типы 1–3, 5, 8 и 47).

Исмиген способен действовать не только на уровне иммунной защиты слизистых оболочек благодаря увеличению выработки секреторного IgA (до 250%) и лизоцима в слюне, но также и на уровне всего организма благодаря увеличению числа иммунокомпетентных клеток и сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgG, IgM в крови. Двойное воздействие на активацию иммунного ответа позволяет распространить действие препарата на всю слизистую верхних и нижних дыхательных путей, как было доказано в работе проф. Czerkinsky [17] (рис. 1).

Применение препарата Исмиген® (таблетки подъязычные) показано при острых и подострых инфекциях верхних и нижних дыхательных путей: бронхите, тонзиллите, фарингите, ларингите, рините, синусите, отите, включая осложнения после гриппа (лечение в составе комбинированной терапии), рецидивирующих инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, обострениях хронического бронхита (профилактика обострений).

Исмиген® противопоказан при гиперчувствительности к активным и вспомогательным компонентам препарата, беременности, лактации, детском возрасте до 3-х лет. Схема приема препарата Исмиген®: для взрослых и детей с 3-х лет по 1 таблетке в день под язык. При острых инфекциях курс лечения 10 дней; при рецидивирующих инфекциях курс 30 таблеток по схеме: 3 периода по 10 дней с интервалом 20 дней между периодами.

Цель исследования: оценка терапевтического и профилактического действия препарата Исмиген® на длительность и тяжесть обострения хронического риносинусита (ХРС) и хронического тонзиллофарингита (ХТФ) в эпидемиологический по ОРВИ сезон.

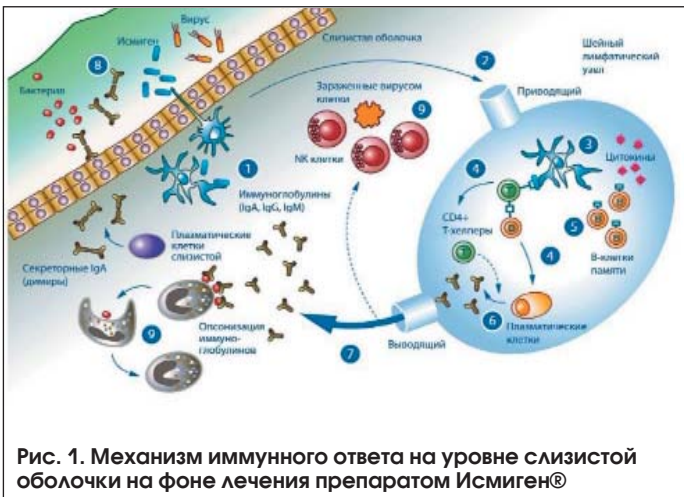


Рис. 1. Механизм иммунного ответа на уровне слизистой оболочки на фоне лечения препаратом Исмиген®

Материал и методы

Дизайн исследования

Данное исследование является сравнительным, рандомизированным, проспективным, когортным, многоцентровым. Исследование было выполнено на базе кафедры болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова», зав. каф., проф. В.М. Свистушкин и соавт.; ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи», проф. С.В. Рязанцев и соавт. Все пациенты, соответственно критериям включенные в исследование, были рандомизированы на 4 группы в соответствии с планом рандомизации: 40 человек с обострением ХРС, 60 человек с обострением ХТФ.

Критерии включения пациентов в исследование:

- 1) установленный диагноз «обострение ХРС» или «обострение ХТФ»;
- 2) пациенты, страдающие рецидивирующим хроническим инфекционным риносинуситом или рецидивирующим хроническим инфекционным тонзиллофарингитом с числом рецидивов 3 раза и более в год;
- 3) длительность обострения заболевания не более 96 ч от момента появления первых симптомов.

Длительность периода наблюдения за больными составила 6 мес.

В исследовании приняли участие 100 пациентов (53 женщины, 47 мужчин) в возрасте от 15 лет до 81 года, которые были рандомизированы на группы исследования и группы контроля:

1-я группа (исследуемая) – 20 пациентов с диагнозом «обострение ХРС» получали стандартную терапию + препарат Исмиген®, 1 р./сут утром натощак курсом 30 таблеток по схеме: 3 курса по 10 дней с интервалом 20 дней между курсами;

2-я группа (исследуемая) – 30 пациентов с диагнозом «обострение ХТФ» получали стандартную терапию + препарат Исмиген®, 1 р./сут утром натощак курсом 30 таблеток по схеме: 3 курса по 10 дней с интервалом 20 дней между курсами;

3-я группа (контроль) – 20 пациентов с диагнозом «обострение ХРС» получали только стандартную терапию;

4-я группа (контроль) – 30 пациентов с диагнозом «обострение ХТФ» получали только стандартную терапию.

Стандартная терапия обострений ЛОР-заболеваний включала: амоксициллина клавуланат (амоксициллин 875 мг + клавулановая кислота 125 мг) по 1 таблетке 2 р./сут в течение 7 дней; при непереносимости бета-лактамовых антибиотиков в качестве стандартной терапии назначался азитромицин (таблетки) 500 мг, по 1 таблетке 1 р./сут в течение 3–5 дней. В стандартную терапию также включались симптоматические и патогенетические средства. При наличии показаний пациентам с ХРС проводилась пункция верхнечелюстной пазухи.

При оценке субъективных жалоб пациента использовалась визуально-аналоговая шкала от 0 до 10 баллов, где 0 баллов – отсутствие симптомов, 10 баллов – максимальная выраженность симптомов [18]. При оценке объективного локального статуса степень выраженности клинических симптомов оценивали в баллах (табл. 1–2). Полный перечень проводимых методов исследования представлен в таблице 3.

Статистический анализ. Первичными конечными точками исследования являлись частота, тяжесть и длительность

ность обострений ХРС/ХТФ и ОРВИ за период наблюдения. Вторичными конечными точками служили необходимость и продолжительность дополнительной антибактериальной терапии у пациентов с ХРС/ХТФ (при его обострении) и ОРВИ.

Каждая из указанных конечных точек получала индивидуальную и комплексную статистическую оценку в аспекте наличия, степени и направления влияния на них предиктора – лечения препаратом Исмиген®. Оценена скорость лечебного эффекта в парных группах методом статистической оценки динамики жалоб и клинической картины заболевания при объективном осмотре пациентов. С целью повышения объективности и комплексности оценки жалоб пациентов, клинической картины заболевания баллы каждого из критериев визуально-аналоговой и клинической шкал (см. табл. 1–2) на всех визитах пациента к врачу суммировались и оценивались.

В качестве конечных точек и их предиктора рассматривались как категориальные (наличие или отсутствие изучаемого фактора/исхода), так и количественные (длительность обострений основного заболевания и ОРВИ, длительность дополнительной терапии лечения антибиотиками, сумма баллов визуально-аналоговой и клинической шкал) данные. Анализируемые параметры категориальных данных представлены в виде долей и частот от общего числа исследуемых (%), а количественных (непрерывных) данных – в виде групповых средних (M) и стандартного отклонения (SD).

Таблица 1. Объективная оценка клинической картины пациентов с обострением ХРС

Признак	Количество баллов			
	0	1	2	3
Характер носового дыхания	Свободное	Умеренно затруднено	Среднее затруднение	Выраженная обструкция
Характер носового секрета	Прозрачный	Слизистый	Слизисто-гнойный	Гнойный
Цвет слизистой полости носа	Бледно-розовый	Инъекция сосудов	Гиперемия	Яркая гиперемия
Выраженность отека слизистой	Нет	Слабый	Умеренный	Выраженный
Результаты рентгенологического исследования околоносовых пазух	Без нарушений пневматизации	Легкое утолщение слизистой оболочки	Утолщение слизистой оболочки с уровнем	Тотальное снижение пневматизации

Результаты множественного логистического регрессионного анализа представлены в виде отношения шансов (ОШ) реализации конечной точки в зависимости от факта приема препарата Исмиген®. ОШ выражает как степень, так и направление воздействия предиктора на вероятность реализации события. Так, если $ОШ > 1$, это значит, что наличие предиктора повышает вероятность развития события в количество раз, равное самому ОШ. Если же $ОШ < 1$, то наличие предиктора уменьшает вероятность развития события в соответствующее ОШ количество раз. Кроме того, в результатах множественной логистической регрессии приведены значения 95% доверительного интервала (95% ДИ) и критического уровня значимости (P) для ОШ.

Оценка скорости наступления лечебного эффекта в исследуемых группах пациентов выполнялась за счет сравнительной статистической оценки сумм баллов визуально-аналоговой и клинической шкал при последовательных 6 визитах пациентов к ЛОР-специалисту. Выявление различий между этапными наблюдениями в комплексе осуществлялось при помощи дисперсионного анализа для повторных измерений (One-way ANOVA) по типу простых плановых сравнений (Simple) относительно исходных показателей 1-го визита. Апостериорные попарные сравнения балльных показателей каждого из визитов (1–6-го) между собой (*post hoc* анализ) проводились по методу Bonferroni. Межгрупповое сравнение на уровне каждого из визитов проводилось с помощью U-критерия Mann – Whitney (рис. 2–5) [19]. При обработке данных использовался программный пакет SPSS 13,0 (SPSS Inc).

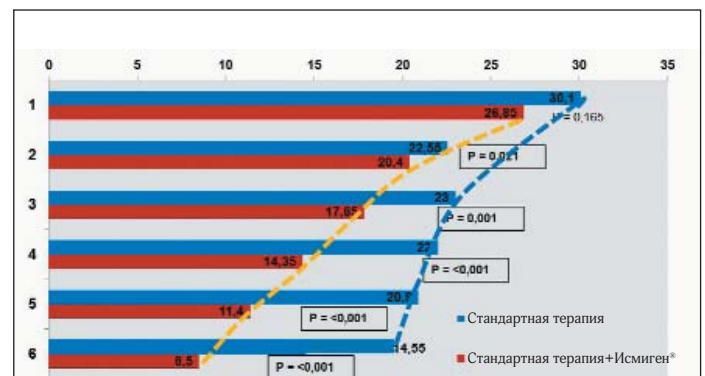


Рис. 2. Сравнительная характеристика жалоб пациентов с ХРС по ВАШ. Ось X – градация баллов. Ось Y – номер визита к ЛОР-специалисту. Значение достигнутого уровня значимости (P) для U-критерия Mann – Whitney

Таблица 2. Объективная оценка клинической картины пациентов с обострением ХТФ

Признак	Количество баллов			
	0	1	2	3
Цвет слизистой глотки	Бледно-розовый	Инъекция сосудов	Гиперемия	Яркая гиперемия
Степень гипертрофии небных миндалин	–	I	II	III
Характер содержимого лакун	–	Казеозные массы	Гной	Гной + казеозные массы
Степень обсемененности ротоглотки	0	I	II	III

Результаты исследований

Все пациенты прошли обследование, лечение и наблюдение на протяжении 6 мес. в соответствии с протоколом, при удовлетворительной комплаентности.

Количество пациентов с легкими и среднетяжелыми формами обострения ХТФ в обеих группах сравнения было равным: статистические данные не различались в группе 1 (исследуемой) и группе 3 (контрольной) ($p > 0,05$) (табл. 4). Результаты клинического анализа крови, выполненного пациентам, страдающим хроническим риносинуситом, до начала лечения и через 10/30 дней от начала лечения, демонстрировали выраженный клинический эффект в исследуемой группе (группа 1, получающая Исмиген®), проявляющийся снижением уровня лейкоцитов периферической крови ($p > 0,05$) (см. табл. 4). Сравнительный анализ результатов рентгенологических исследований (рентгенография и компьютерная томография околоносовых пазух) демонстрировал более выраженный клинический эффект в исследуемой группе (группа 1, получающая Исмиген®), проявившийся восстановлением пневматизации околоносовых пазух у 15 (75%) обследуемых. В контрольной группе (группа 3 – стандартное лечение) констатировано отсутствие положительной динамики по данным рентгенологических исследований у 14 (70%) пациентов ($p > 0,05$) (см. табл. 4).

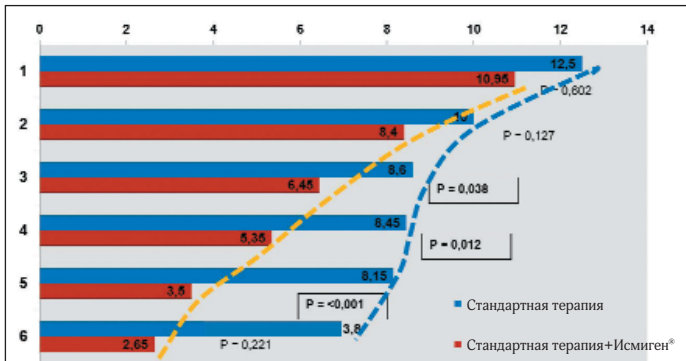


Рис. 3. Сравнительная характеристика клинических проявлений основного заболевания пациентов с ХРС. Ось X – градация баллов. Ось Y – номер визита к ЛОР-специалисту. Значение достигнутого уровня значимости (P) для U-критерия Mann – Whitney

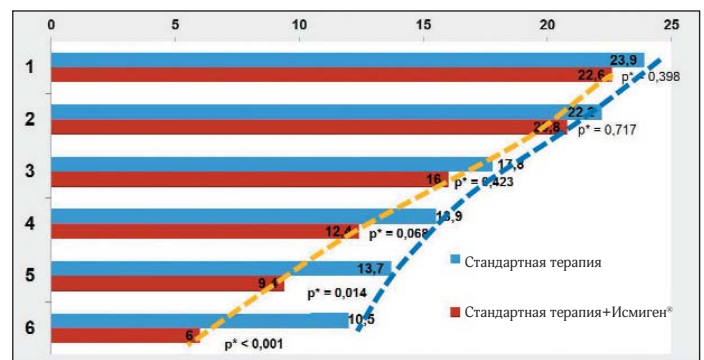


Рис. 4. Сравнительная характеристика жалоб пациентов с ХТФ по ВАШ. Ось X – градация баллов. Ось Y – номер визита к ЛОР-специалисту. Значение достигнутого уровня значимости (P) для U-критерия Mann – Whitney

Таблица 3. Обследования и сроки их проведения у пациентов с обострением ХРС и ХТФ

Действия/визит	0	1	2	3	4	5	6
День исследования	1-й день	3–5-й день	10-й день	30-й день	90-й день	120/150-й день	180-й день
Демографические данные, анамнез	X	–	–	–	–	–	–
Физикальное обследование, термометрия	X	X	X	X	X	X	X
Сопутствующие заболевания и сопутствующее лечение	X	X	X	X	X	X	X
Риноскопия, отофарингоскопия	X	X	X	X	X	X	X
Зарегистрированные симптомы обострения	X	X	X	X	X	X	X
Рентгенологическое исследование или компьютерная томография околоносовых пазух (для пациентов с ХРС)	X	–	–	X – 30-й или 90-й день – по показаниям	–	–	–
Культуральное исследование мазков из глотки (для пациентов с ХТФ)	X	–	–	X – 30-й или 90-й день	–	–	–
Общий анализ крови	X	–	X – 10-й или 30-й день – по показаниям	–	–	–	–
Оценка количества всех эпизодов ОРВИ за прошедший период	X	–	–	X	X	X	X
Оценка продолжительности всех ОРВИ за прошедший период	X	–	–	X	X	X	X
Оценка тяжести респираторных заболеваний	X	X	X	X	X	X	X
Количество дней приема антибиотиков	–	X	X	X	X	X	X
Количество дней, пропущенных в учебном учреждении и на работе по болезни	–	X	X	X	X	X	X
Мониторинг нежелательных явлений	–	X	X	X	X	X	X
Оценка эффективности терапии	–	–	X	X	–	–	X

При первичном обращении, после рандомизации, количество пациентов с легкими, среднетяжелыми и тяжелыми формами обострения ХТФ в обеих группах сравнения было равным: статистические данные не различались в исследуемой группе 2 и контрольной группе 4 ($p > 0,05$) (табл. 5). Длительность и эффективность лечения ХТФ, диагностированного при первичном обращении, оценивалась на 10-е сутки (визит 2). На фоне проводимой терапии была зафиксирована положительная динамика жалоб и клинической картины заболевания у пациентов в обеих группах сравнения. На 10-е сутки от начала лечения, учитывая клинические данные, обострение ХТФ у всех обследуемых пациентов ($n=60$) было купировано. По течению заболевания (со слов пациента) была установлена длительность первичного обострения ХТФ в каждом конкретном клиническом случае. На основании этого были рассчитаны средние сроки длительности первичного обострения ХТФ в обеих группах: контрольная группа 4 (стандартное лечение) – $6,16 \pm 1,54$ дня; исследуемая группа 2 (стандартное лечение + Исмиген®) – $4,77 \pm 1,25$ дня.

Межгрупповые попарные сравнения балльных показателей на всех визитах выявили более быструю и равномерную положительную динамику в исследуемой группе 1 у пациентов, страдающих ХРС:

- согласно жалобам пациентов – начиная со 2-го визита;
- согласно клинической картине основного заболевания – начиная с 3-го визита (см. рис. 2, 3).

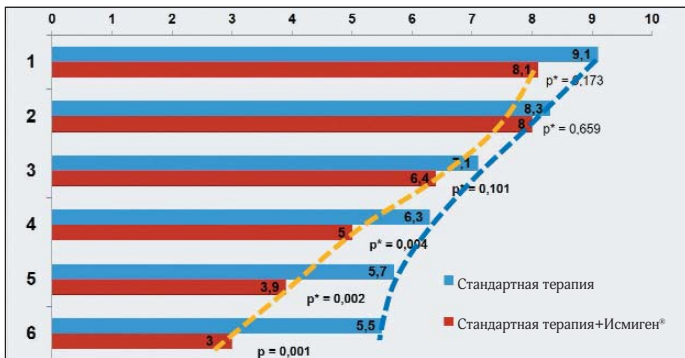


Рис. 5. Сравнительная характеристика клинических проявлений основного заболевания пациентов с ХТФ. Ось X – градация баллов. Ось Y – номер визита к ЛОР-специалисту. Значение достигнутого уровня значимости (P) для U-критерия Mann – Whitney

Межгрупповые попарные сравнения балльных показателей на всех визитах выявили более быструю и равномерную положительную динамику в исследуемой группе 2 у пациентов, страдающих ХТФ:

- согласно жалобам пациентов – начиная с 3-го визита;
- согласно клинической картине основного заболевания – начиная с 3-го визита (см. рис. 4, 5).

При оценке профилактического действия препарата Исмиген® были исследованы: среднее количество обострений ХРС/ХТФ и ОРВИ за период наблюдения, их средняя длительность и средняя продолжительность антибактериальной терапии, а также среднее количество дней, пропущенных на работе/учебе. Сравнительный анализ исследуемых параметров показал наиболее выраженный профилактический эффект в группах, получавших препарат Исмиген® (исследуемые группы 1 и 2). Разница значений всех исследуемых параметров, представленных в таблице 6, статистически достоверна.

Множественный логистический регрессионный анализ продемонстрировал следующее влияние лечения препаратом Исмиген® на конечные точки (табл. 7):

- снижение вероятности развития рецидивов ХРС/ХТФ и/или ОРВИ при назначении препарата ИСМИГЕН в 3,5 раза ($P=0,032$);
- снижение вероятности развития среднетяжелых и тяжелых форм обострений ХРС/ХТФ и/или ОРВИ при назначении препарата ИСМИГЕН в 7,0 раз ($P=0,019$);
- снижение вероятности потребности в дополнительной антибактериальной терапии рецидивов ХРС/ХТФ

Таблица 5. Результаты первичной оценки тяжести обострения ХТФ в обеих группах сравнения

Параметр	Исследуемая группа 2	Контрольная группа 4	P(χ^2)
Общее количество пациентов	30 (100%)	30 (100%)	>0,05
Количество пациентов с легкими формами обострения ХТФ	3 (10,0%)	4 (13,3%)	
Количество пациентов со среднетяжелыми формами обострения ХТФ	25 (84,3%)	25 (84,3%)	
Количество пациентов с тяжелыми формами обострения ХТФ	2 (5,7%)	1 (3,3%)	

Таблица 4. Результаты первичной оценки тяжести обострения ХРС, лабораторных и инструментальных показателей в группах сравнения

Параметр	Исследуемая группа 1	Контрольная группа 3	P(χ^2)
Общее количество пациентов	20 (100%)	20 (100%)	>0,05
Количество пациентов с легкими формами обострения ХРС	16 (80%)	16 (80%)	
Пациенты со среднетяжелыми формами обострения ХРС	4 (20%)	4 (20%)	
Уровень содержания лейкоцитов в периферической крови до начала лечения	$7,51 \pm 1,31 \cdot 10^9 / \text{л}$	$7,61 \pm 1,51 \cdot 10^9 / \text{л}$	>0,05
Уровень содержания лейкоцитов в периферической крови через 10/30 дней от начала лечения	$7,22 \pm 1,70 \cdot 10^9 / \text{л} \downarrow$	$7,82 \pm 2,54 \cdot 10^9 / \text{л} \uparrow$	
Количество пациентов, у которых достигнуто восстановление пневматизации околоносовых пазух	5 (25,0%)	15 (75,0%)	>0,05
Количество пациентов без положительной динамики	14 (70,0%)	4 (20,0%)	
Количество пациентов без динамики по данным рентгенологических исследований	1 (5,0%)	1 (5,0%)	

Таблица 6. Результаты оценки профилактического эффекта препарата Исмиген® по количеству, длительности обострений ХТФ (ОРВИ), антибактериальной терапии и срокам временной нетрудоспособности

Параметр	Исследуемая группа 2	Контрольная группа 4	P(U)*
Среднее количество обострений ХТФ и ОРВИ на 1 пациента. Мин.:макс.	0,2 (0,07) 0:1	1,07 (0,26) 0:4	0,013
Средняя продолжительность обострений, сут. Мин.:макс.	1,0 (0,38) 0:7	6,63 (1,45) 0:13	0,028
Средняя длительность антибактериальной терапии, сут. Мин.:макс.	0,8 (0,38) 0 : 7	6,23 (1,4) 0 : 12	0,013
Средняя продолжительность временной нетрудоспособности, сут. Мин.:макс.	1,2 (0,47) 0:8	6,9 (2,10) 2:18	0,013

* Значение достигнутого уровня значимости (P) для U-критерия Mann – Whitney

и/или ОРВИ при назначении препарата Исмиген® в 6,88 раз (P=0,007).

Нежелательных реакций при использовании препарата Исмиген® в ходе проведенного исследования не зафиксировано.

Выводы

Препарат Исмиген®, включенный в стандартную терапию обострений ХРС и ХТФ, продемонстрировал высокую терапевтическую эффективность. В группе, получавшей Исмиген® (по сравнению с группой контроля, получавшей стандартное лечение), отмечалось снижение продолжительности обострений и более быстрая положительная динамика клинической картины заболевания в течение всего периода наблюдения.




Профилактический эффект в группах пациентов, получающих препарат Исмиген®, заключается в статистически достоверном (в сравнении с группой контроля, получающей стандартное лечение) снижении количества, средней продолжительности, тяжести обострений ХРС/ХТФ и ОРВИ, а также продолжительности антибактериальной терапии в течение 6 мес. наблюдения. Та же тенденция отмечается и в сроках временной нетрудоспособности и в количестве рабочих дней, пропущенных пациентами ввиду обострения ХРС/ХТФ и ОРВИ.

Результаты обработки клинического материала с использованием современных методов медицинской статистики позволили сделать вывод, что применение препарата Исмиген® достоверно понижает вероятность рецидивов обострения ХРС/ХТФ и ОРВИ, развития среднетяжелых и тяжелых форм заболевания, а также потребность в дополнительной антибактериальной терапии.

На основании проведенных исследований препарат Исмиген® может быть рекомендован для широкого клинического применения при острых и хронических воспалительных процессах ЛОР-органов на любой фазе развития заболевания, способствуя облегчению клинического течения респираторных инфекций, уменьшению частоты развития осложнений, обострений и хронизации патологического процесса. Препарат может применяться в сочетании со стандартным лечением. Для профилактики заболеваний показана монотерапия препаратом Исмиген®. Препарат



Стимул к победе над респираторными и ЛОР-инфекциями

-  Действует на **местный** и **системный** иммунитет
-  Показан при инфекциях **верхних** и **нижних** дыхательных путей
-  Взрослым детям и с 3-х лет



* Инструкция по медицинскому применению препарата Исмиген. Лекарственное средство Исмиген® таблетки подъязычные. Взрослым и детям с 3 лет. РУ № ЛП-002210 от 30.08.2013. Информация предназначена только для медицинских и фармацевтических работников. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.

Таблица 7. Результаты множественного логистического регрессионного анализа влияния лечения препаратом Исмиген® на конечные точки исследования в контрольных группах (не получавших Исмиген®)

Конечная точка	ОШ	95% ДИ для ОШ	P
Развитие рецидивов ХРС/ХТФ и ОРВИ	3,5	[1,11; 11,01]	0,032
Развитие среднетяжелых и тяжелых рецидивов ХРС/ХТФ и ОРВИ	7,0	[1,38; 35,48]	0,019
Потребность пациентов в дополнительной антибиотикотерапии рецидивов ХРС/ХТФ и ОРВИ	6,88	[1,71; 27,73]	0,007

характеризуется высокой степенью безопасности, удобством применения для пациента (1 раз в день) и низкой частотой нежелательных явлений.

Литература

1. Информационный бюллетень ВОЗ № 310 (июль 2015 г.). ВОЗ. Банк данных Глобальной обсерватории здравоохранения. [Informacionnyj bjulleten' VOZ № 310 (ijul' 2015 g.). VOZ. Bank dannyh Global'noj observatorii zdravooohranenija. (in Russian)]. Available at: <http://www.who.int/gho/database/ru/>.
2. Банк документов. Министерство здравоохранения Российской Федерации. [Bank dokumentov / Ministerstvo zdravooohranenija Rossijskoj Federacii. in Russian]. Available at: <http://old.rosminzdrav.ru/docs>.
3. Кривопапов А.А., Янов Ю.К., Астащенко С.В., Щербук А.Ю., Артюшкин С.А., Вахрушев С.Г. и др. Демографические и клинико-эпидемиологические особенности отогенных внутричерепных осложнений на современном этапе // Рос. оторинолар. 2016. Т. 80(1). С. 48–60 [Krivopalov A.A., Janov Ju.K., Astashhenko S.V., Shherbuk A.Ju.,

- Artjushkin S.A., Vahrushev S.G. i dr. Demographics, clinical features and epidemiology of the otogenic intracranial complications at the present stage // Ros otorinol. 2016. Т. 80(1). С. 48–60 (in Russian)].
4. Бартлетт Дж. Инфекции дыхательных путей: практ. рук-во по диагностике и лечению инфекций респираторного тракта; пер. с англ. М. – СПб.: БИНОМ – Невский диалект, 2000 [Bartlett Dzh. Infekcii dyhatel'nyh putej: prakt. ruk-vo po diagnostike i lecheniju infekcij respiratornogo trakta; per. s angl. M. – SPb.: BINOM – Nevskij dialekt, 2000 (in Russian)].
 5. Андреева И.В., Стецюк О.У. Инфекции дыхательных путей: новый взгляд на старые проблемы // Клинич. микробиол. антимикроб. химиотер. 2009. Т. 11(2). P. 143–151 [Andreeva I.V., Stecjuk O.U. Infekcii dyhatel'nyh putej: novyj vzgljad na starye problemy // Klinich. mikrobiol. Anntimikrob. himioter. 2009. T.11(2). S. 143–151 (in Russian)].
 6. Harper K., Armelagos G. The Changing Disease-Scape in the Third Epidemiological Transition // International J. of Environmental Research and Public Health. 2010. Vol. 7(2). P. 675–697.
 7. Лямин А.В., Боткин Е.А., Жестков А.В. Проблемы в медицине, связанные с бактериальными биопленками. 2012. Т. 14(4). С. 268–275 [Ljamin A.V., Botkin E.A., Zhestkov A.V. Problemy v medicine, svjazannye s bakterial'nymi bioplenkami. 2012. T. 14(4). S. 268–275 (in Russian)].
 8. Suh J.D., Cohen N.A., Palmer J.N. Biofilms in chronic rhinosinusitis // Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery. 2010. Vol. 18(1). P. 27–31.
 9. Волков А.Г., Трофименко С.Л. Клинические проявления вторичного иммунодефицита при заболеваниях ЛОР-органов. М., 2008 [Volkov A.G., Trofimenko S.L. Klinicheskie pojavlenija vtorichnogo immunodeficitа pri zabolevanijah LOR-organov. M., 2008 (in Russian)].
 10. Kawakami K., Stevens D. Immunomodulators as promising therapeutic agents against infectious diseases // Trivandrum: Research Signpost. 2004.
 11. Steinman R. Dendritic cells: Understanding immunogenicity // European J. of Immunology. 2007. Vol. 37(S1). P. S53–S60.
 12. Holmgren J., Czerkinsky C. Mucosal immunity and vaccines // Nature Medicine. 2005. Vol. 11(4s). P. S45–S53.
 13. Anju re F., Czerkinsky C. Immunité muqueuse et vaccination. Med Sci (Paris). 2007. Vol. 23(4). P. 371–378.
 14. Czerkinsky C., Holmgren J. (2010). Topical immunization strategies // Mucosal Immunol. 2010. Vol. 3(6). P. 545–555.
 15. Morandi B. et al. A mixture of bacterial mechanical lysates is more efficient than single strain lysate and of bacterial-derived soluble products for the induction of an activating phenotype in human dendritic cells // Immunol Lett. 2011. Vol. 138. P. 86–91.

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

Влияние метаболического синдрома на формирование и клиническое течение бронхиальной астмы

Д.В. Петров

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

Бронхиальная астма (БА) – одно из наиболее часто встречающихся заболеваний органов дыхания у взрослого населения развитых стран. Несмотря на то что сама БА дает низкую общую смертность в популяции, проблема является актуальной, учитывая высокую распространенность заболевания и большие затраты здравоохранения на лечение таких пациентов. Рост заболеваемости БА связывают с ее многофакторностью. Исследования последних лет обнаруживают высокую частоту развития БА у пациентов, имеющих индекс массы тела (ИМТ) 30 и более. Метаболический синдром (МС) – одна из самых актуальных проблем современной медицины. Ключевым моментом, лежащим в основе и МС и БА, является хроническое персистирующее воспаление. В последние годы было опубликовано большое количество экспериментальных и клинических исследований, посвященных изучению влияния МС на развитие и прогрессирование патологии органов дыхания. В статье представлен обзор современных публикаций о патогенетических механизмах формирования и особенностях клинического течения БА при наличии у больных МС.

Ключевые слова: бронхиальная астма, метаболический синдром, инсулинорезистентность.

Для цитирования: Петров Д.В. Влияние метаболического синдрома на формирование и клиническое течение бронхиальной астмы // ПМЖ. 2017. № 11. С. 804–807.

ABSTRACT

Influence of metabolic syndrome on the formation and clinical course of bronchial asthma

Petrov D.V.

Omsk State Medical University

Bronchial asthma is one of the most common respiratory diseases in the adult population of developed countries. Despite the fact that bronchial asthma itself gives a low overall mortality in the population, the problem is urgent, given the high prevalence of the disease and the high health care costs for treating such patients. The increase in the incidence rate of bronchial asthma is associated with its multifactoriality. Recent studies have shown a high incidence rate of asthma in patients who have a body mass index (BMI) of 30 or more. Metabolic syndrome (MS) is one of the most urgent problems of modern medicine. The key moment underlying both MS and BA is a chronic persistent inflammation. In recent years, a large number of experimental and clinical studies have been published on the effect of the metabolic syndrome on the development and progression of the pathology of respiratory organs. The article presents an overview of modern publications on pathogenetic mechanisms of formation and features of the clinical course of bronchial asthma in patients with metabolic syndrome.

Key words: bronchial asthma, metabolic syndrome, insulin resistance.

For citation: Petrov D.V. Influence of metabolic syndrome on the formation and clinical course of bronchial asthma //RMJ. 2017. № 11. P. 804–807.

Метаболический синдром (МС) – «неинфекционная пандемия XXI века», одна из самых актуальных проблем современной медицины [1–3]. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, около 17% женщин и 15% мужчин (треть населения земного шара) имеют избыточную массу тела или страдают ожирением [4]. Кроме того, в последнее время наметилась четкая тенденция к росту данной патологии, преимущественно среди лиц среднего и молодого возраста [5, 6].

Вместе с тем растет и количество патологических состояний, неразрывно связанных с МС [1, 6]. В 1989 г. N. Kaplan обозначил сочетание абдоминального ожирения, нарушенной толерантности к глюкозе, артериальной гипертензии (АГ) и гипертриглицеридемии как «смертельный квартет», а спустя пять лет G. Enzi заговорил о «смертельном секстете», добавив к вышеупомянутой четверке сахарный диабет (СД) 2-го типа, синдром апноэ во сне и подагру [7].

В настоящее время доказана и не подвергается сомнению связь МС с АГ, абдоминальным типом ожирения, неалкогольной жировой болезнью печени, атерогенной дислипидемией, инсулинорезистентностью и связанными с ней нарушениями углеводного обмена (вплоть до развития СД), гиперурикемией и/или подагрой [1]. Исследования последних лет позволяют также говорить об ассоциации МС с патологией билиарного тракта – холестерозом желчного пузыря и холестериновым холелитиазом [6, 8–11].

Необходимо отметить, что проблема ассоциированных с ожирением состояний привлекала внимание клиницистов еще тогда, когда понятия профилактики неинфекционных заболеваний практически не существовало. В работах отечественного ученого М.П. Кончаловского, датированных 1930 годом, можно встретить понятие «артритический диатез» (или «артритическая конституция»), которое объединяет избыточную массу тела, подагру, склонность к заболеваниям сердечно-сосудистой системы и бронхиальной астме (БА) [12, 13]. Именно эти данные стали первым предположением о взаимосвязи метаболических нарушений с БА.

БА так же, как и МС, является глобальной проблемой здравоохранения во всем мире. По приблизительным оценкам, общее количество больных в популяции состав-

ляет 334 млн, а распространенность заболевания в разных странах варьирует от 3 до 15%, при этом за последние несколько десятилетий число впервые диагностированных случаев БА возросло более чем в 3 раза [14]. В целях контроля возрастающей заболеваемости БА разработанные международным советом экспертов в 1993 г. Глобальные стратегии лечения и профилактики астмы (Global Initiative for asthma, GINA) ежегодно пересматриваются.

Патогенез

После того как было показано, что ключевым моментом, лежащим в основе и МС и БА, является хроническое персистирующее воспаление, вопрос о взаимосвязи этих двух патологических состояний стал весьма актуальным. Исследования последних лет обнаруживают высокую частоту развития БА у пациентов, имеющих индекс массы тела (ИМТ) 30 и более, что нашло свое отражение и в GINA, где был выделен отдельный вариант (фенотип) заболевания – «на фоне ожирения» [14–16]. Выделение фенотипов было предложено, прежде всего, с целью разработки пациентоориентированных подходов к лечению в случаях более тяжелого течения БА [17–19]. Кроме того, в этой же редакции рекомендаций среди прочих факторов, ухудшающих контроль симптомов и определяющих отсутствие положительного ответа на лечение, ожирение занимает одно из центральных мест. Несмотря на это, эксперты сходятся во мнении о необходимости дальнейшего изучения взаимосвязи между патологическими особенностями хронического воспаления дыхательных путей и определенными клиническими паттернами, в частности ожирением [14–19].

Известно, что именно с ожирения и развивающейся на его фоне инсулинорезистентности (ИР) начинается весь патогенетический каскад развития заболеваний, входящих в понятие МС [7, 20]. Инсулин является одним из центральных гормонов гомеостаза, биологическая роль которого выходит за пределы регуляции метаболизма только глюкозы и липидов [21]. Поскольку развитие ИР в ключевых метаболических органах (печень, мышцы, жировая ткань) сопровождается компенсаторной гиперинсулинемией, можно предположить, что в тканях, которые сохраняют свою чувствительность к инсулину, будет наблюдаться усиление его биологической активности [2, 5, 10]. В частности, этим объясняют развитие на фоне ИР «немета-

болических» заболеваний, таких как БА, онкологические заболевания [1, 21].

Несмотря на то что экспрессия рецепторов к инсулину в легких была обнаружена еще в 1985 г. [22], их роль до сих пор остается не до конца изученной. Важно отметить, что взаимодействие этих рецепторов с инсулином обратимо [23]. Инсулиновые рецепторы играют важную роль в развитии эпителиальных клеток легких [15]. Miakotina O.L. et al. показали, что высокие уровни инсулина в крови у женщин с СД приводили к задержке процесса развития легких у плода путем ингибирования синтеза белка сурфактанта [24]. Отмечено, что инсулин через активацию фосфатидилинозитол-3-киназного пути способствует дегрануляции тучных клеток и усилению бронхоконстрикции [24, 25].

В основе БА лежит гиперреактивность дыхательных путей – чрезмерное сужение бронхов в ответ на нормальные стимулы. Такая гиперреактивность связана с дисфункцией эпителия бронхов и избыточной пролиферацией гладких мышц в пределах стенки бронха [26]. В настоящее время хорошо изучена способность инсулина индуцировать пролиферацию гладкомышечных клеток бронхов посредством активации расположенных на них рецепторов к инсулиноподобному фактору роста-1 [16, 27, 28].

Абдоминальную жировую ткань называют самостоятельным эндокринным органом, который синтезирует различные метаболически и иммунологически активные молекулы (фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкины (ИЛ) -1, -6, -1 β и др.), приводящие к запуску системной воспалительной реакции в организме [29–31]. Характерной особенностью этого воспаления является отсутствие специфической антигенной направленности и связи с синтезом специфических антител, поскольку не связано с проникновением чужеродного агента [12].

С-реактивный белок (СРБ), синтезируемый гепатоцитами, – один из наиболее чувствительных маркеров системного воспаления. Имеются данные о корреляции между уровнем СРБ и основными компонентами МС, а также степенью бронхиальной обструкции при БА [32].

ИЛ-6, продуцируемый активированными макрофагами жировой ткани, способен стимулировать реакции гуморального компонента иммунного ответа, которые контролируются Т-хелперами Th-2 типа [33]. Если принять во внимание, что патогенез БА включает в себя как хроническое персистирующее воспаление в стенке бронхов, так и смещение регуляторного профиля Т-хелперов именно в направлении реакций гуморального типа, то связь БА и ожирения становится более очевидной [12].

В проведенных ранее исследованиях было установлено значительное увеличение сывороточной активности ФНО- α у больных, имеющих признаки МС, уже на самых ранних этапах его развития, при этом повышение уровня ФНО- α положительно коррелирует с количеством компонентов МС [3, 6]. Исходя из того, что ФНО- α также играет важную роль в патогенезе БА, усиливая воспалительные изменения в стенке бронхов, можно сделать предположение о взаимоотношениях влияния БА и ожирения [20, 31].

Еще одним моментом, предрасполагающим к более тяжелому течению БА у пациентов с МС, является снижение на фоне ожирения продукции противовоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-10, подавляющего экспрессию воспалительных ИЛ-6 и ФНО- α [10, 31, 34].

В последние десятилетия в развитии МС и его компонентов большое внимание уделяется системе протеогор-

монов (адипокинов), продуцируемых жировой тканью, – лептину, адипонектину, резистину [7]. Адипонектин уменьшает продукцию свободных жирных кислот жировой тканью, повышает синтез противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, антагониста рецептора ИЛ-1), а через подавление ядерного фактора транскрипции NF-kB уменьшает процессы воспаления и апоптоза [35]. Лептин повышает β -окисление жирных кислот, стимулирует активацию макрофагов и моноцитов, которые продуцируют провоспалительные цитокины – ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 [20]. Показано, что у пациентов с ожирением отмечается достоверное снижение сывороточной концентрации адипонектина и повышение уровня лептина [11]. Рецепторы к лептину обнаруживаются в дыхательных путях, а уровень лептина в сыворотке крови напрямую коррелирует с содержанием лептина в бронхоальвеолярной жидкости [36]. Сам лептин служит медиатором дифференцировки липофибробластов в нормальные фибробласты и синтеза фосфолипидов легочного сурфактанта, тем самым определяет нормальное развитие легких. При наличии МС гиперлептинемия может усиливать аллергическое воспаление дыхательных путей, при этом лептинергический сигнальный путь сегодня рассматривают как один из центральных патогенетических механизмов при неатопической БА, возникшей у взрослых больных [37]. Участие лептина в развитии воспаления в бронхах было продемонстрировано на экспериментальных моделях и в клинических исследованиях [38]. В частности, у лептин-дефицитных мышей отмечается снижение синтеза макрофагами лейкотриенов – ключевых молекул, определяющих гиперреактивность бронхов, а введение экспериментальным особям экзогенного лептина увеличивает продукцию лейкотриенов [39]. Недавно было установлено, что лептин может уменьшать диаметр бронхов не за счет воспалительного отека слизистой, а посредством прямого ингибирования холинергического пути [38]. Кроме того, лептин оказывает стимулирующее действие на выработку ростковых факторов, запускающих пролиферацию клеток гладкой мускулатуры бронхов [37–39].

Рецепторы к адипонектину также выявляются на поверхности эпителия, выстилающего дыхательные пути, однако его уровни в сыворотке крови и бронхоальвеолярной жидкости не показали статистически значимой корреляционной связи [40]. Возможно, это объясняется тем, что молекула адипонектина имеет большую молекулярную массу и ей сложно проникнуть в дыхательные пути [34, 40].

Клиника и лечение

Безусловно, при ожирении снижается подвижность стенок грудной клетки и, как следствие, уменьшается ее экскурсия. Кроме того, для пациентов с абдоминальным типом ожирения характерно высокое стояние купола диафрагмы, которое приводит к уменьшению дыхательного объема легких и затруднению легочной вентиляции [41, 42].

Не исключается также определенная роль в ухудшении течения БА на фоне ожирения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [12, 13]. Как известно, увеличение количества висцеральной жировой ткани неизбежно ведет к повышению внутрибрюшного давления, а это, в свою очередь, запускает механизм ретроградного заброса содержимого желудка и/или двенадцатиперстной кишки в пищевод [43]. По имеющимся в настоящее время данным, у 50% больных БА и ожирением диагностируется ГЭРБ, в то время как у больных БА с нормальным ИМТ ГЭРБ диаг-

ностируется в 30% случаев [5]. Кроме того, ряд исследований свидетельствуют, что аспирация гастроуденального содержимого в респираторный отдел дыхательных путей – патогенетическое звено в инициации воспалительного процесса в бронхах [5, 12, 13].

На фоне проводимой терапии обострения БА, ассоциированной с МС, статистически значимо чаще не происходит полного восстановления показателей функции внешнего дыхания (по данным спирографии, пикфлоуметрии), отражающих рестриктивные нарушения, степень выраженности которых прямо пропорциональна степени абдоминального ожирения [18].

Сообщается также, что наличие МС у больных БА значительно ухудшает ее клиническое течение [17]. Так, например, показатели функции внешнего дыхания (жизненная емкость легких, форсированная жизненная емкость легких, объем форсированного выдоха за первую секунду, максимальная объемная скорость) при БА достоверно снижаются при абдоминальном характере ожирения, увеличении степени ожирения и степени АГ, повышении уровня гликемии натощак, выраженности атерогенных нарушений (возрастания концентрации триглицеридов и снижения уровня холестерина липопротеидов высокой плотности), а также при СД 2-го типа. Кроме того, ожирение абдоминального типа, АГ, СД 2-го типа достоверно ухудшают контроль над симптомами БА.

Именно меньшая эффективность базисной терапии с использованием ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) считается наиболее клинически значимой особенностью течения БА у больных с МС [19]. Исследования последних лет показали, что повышенный уровень ФНО- α у пациентов с БА и ожирением подавляет противовоспалительный эффект ИГКС на клеточном уровне, тем самым делая лечение менее успешным [44]. Показано также, что на фоне имеющегося ожирения у лиц с БА нередко наблюдается толерантность к бронходилататорам [44]. Все это в конечном итоге ведет к повышению суточной дозы применяемых лекарственных препаратов и, как следствие, к усилению нежелательных побочных эффектов, в первую очередь со стороны сердечно-сосудистой системы. В результате у больных с избыточной массой тела и ожирением частота обострений БА, требующих госпитализаций в специализированные пульмонологические отделения, увеличивается в 4 раза по сравнению с больными БА, имеющими нормальный ИМТ [12].

Заключение

Таким образом, данные современной литературы проливают свет на механизмы формирования и особенности клинического течения БА у пациентов с МС и ориентируют практических врачей и исследователей более пристально и серьезно оценивать поражение органов дыхания, которым на общем фоне проблем, ассоциированных с МС, не уделяется должного внимания.

Литература

1. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010. №6 (4). С. 599–606 [Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010. №6 (4). С. 599–606 (in Russian)].

2. Оганов Р.Г., Мамедов М.Н., Колтунова И.А. Метаболический синдром: путь от научной концепции до клинического диагноза // Врач. 2007. №3. С. 3–7 [Oganov R.G.,

Mamedov M.N., Koltunova I.A. Metabolicheskiy sindrom: put' ot nauchnoy koncepcii do klinicheskogo diagnoza // Vrach. 2007. №3. С. 3–7 (in Russian)].

3. Гаус О.В., Ахмедов В.А. Иммунологические параллели в течении метаболического синдрома, ассоциированного с желчнокаменной болезнью // Фундаментальные исследования. 2013. №7, ч. 1. С. 51–54 [Gaus O.V., Ahmedov V.A. Immunologicheskie paralleli v techenii metabolicheskogo sindroma, associirovannogo s zhelchnokamennoy bolezn'yu // Fundamental'nye issledovaniya. 2013. №7, ch. 1. S. 51–54 (in Russian)].

4. Rodriguez-Hernandez H., Simental – Mendia L.E., Rodriguez-Ramirez G., Reyes-Romero M.A. Obesity and inflammation: epidemiology, risk factors, and markers of inflammation // Int. J. Endocrinology. 2013. Vol. 3. P. 1–11.

5. Лазебник Л.Б. Метаболический синдром и органы пищеварения. М.: Анахарсис. 2009. 184 с. [Lazebnik L.B. Metabolicheskiy sindrom i organy pishhevarenija. M.: Anaharsis. 2009. 184 s. (in Russian)].

6. Гаус О.В., Ахмедов В.А. Клинико-биохимические и иммунологические особенности желчнокаменной болезни, ассоциированной с метаболическим синдромом // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. 2013. Т. 11. №3. С. 125–129 [Gaus O.V., Ahmedov V.A. Kliniko-biohimicheskie i immunologicheskie osobennosti zhelchnokamennoy bolezn'i, associirovannoy s metabolicheskim sindromom // Vestnik NGU. Seriya: Biologiya, klinicheskaja medicina. 2013. T. 11. №3. S. 125–129 (in Russian)].

7. Гаус О.В., Ахмедов В.А. Патогенетические особенности поражения органов гепатобилиарной системы у больных метаболическим синдромом (обзор литературы) // Казанский медицинский журнал. 2014. Т. 95. №1. С. 70–74 [Gaus O.V., Ahmedov V.A. Patogeneticheskie osobennosti porazhenija organov gepatobiliarnoj sistemy u bol'nyh metabolicheskim sindromom (obzor literatury) // Kazanskiy medicinskiy zhurnal. 2014. T. 95. №1. S. 70–74 (in Russian)].

8. Гаус О.В., Ахмедов В.А. Влияние метаболического синдрома на состояние паренхимы печени и билиарной системы у пациентов с желчнокаменной болезнью // Уральский медицинский журнал. 2015. №1(124). С. 132–137 [Gaus O.V., Ahmedov V.A. Vlijanie metabolicheskogo sindroma na sostojanie parenhimy pecheni i biliarnoj sistemy u pacientov s zhelchnokamennoy bolezn'ju // Ural'skiy medicinskiy zhurnal. 2015. №1(124). S. 132–137 (in Russian)].

9. Ильченко А.А., Долгашева Г.М. Ожирение как фактор риска неалкогольной жировой болезни желчного пузыря (холецистостеатоза, стеатохолестита) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009. №8. С. 80–93 [Il'chenko A.A., Dolgashева G.M. Ozhirenie kak faktor riska nealkogol'noj zhirovoj bolezn'i zhjolchnogo puzyrja (holecistosteatоза, steatoholecistita) // Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastroenterologija. 2009. №8. S. 80–93 (in Russian)].

10. Galic S., Oakhill J.S., Steinberg G.R. Adipose tissue as an endocrine organ // Mol. Cell Endocrinol. 2010. Vol. 316. P. 129–139

11. Комшилова К.А., Трошина Е.А. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: метаболические риски и их коррекция // Ожирение и метаболизм. 2015. Т. 12. № 2. С. 35–39 [Komshilova K.A., Troshina E.A. Ozhirenie i nealkogol'naja zhirovaja bolezn' pecheni: metabolicheskie riski i ih korrekciya // Ozhirenie i metabolizm. 2015. T. 12. № 2. S. 35–39 (in Russian)].

12. Цибулькина В.Н., Цибулькин Н.А. Бронхиальная астма и ожирение: совпадение или закономерность? // Практическая медицина. 2011. №6 (54). С. 36–41 [Cibul'kina V.N., Cibul'kin N.A. Bronhial'naja astma i ozhirenie: sovpadenie ili zakonomernost'? // Prakticheskaja medicina. 2011. №6 (54). S. 36–41 (in Russian)].

13. Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Трофимов В.И. Бронхиальная астма и ожирение: общие механизмы // Клиническая медицина. 2012. Т. 90. №4. С. 4–10 [Mineev V.N., Lalaeva T.M., Trofimov V.I. Bronhial'naja astma i ozhirenie: obshhie mehanizmy // Klinicheskaja medicina. 2012. T. 90. №4. S. 4–10 (in Russian)].

14. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. М: Российское респираторное общество. 2015. 148 с. [Global'naja strategija lechenija i profilaktiki bronhial'noi astmy / Per. s angl. pod red. A.S. Belevskogo. M: Rossijskoe respiratornoe obshhestvo. 2015. 148 s. (in Russian)].

15. Serafino-Agrusa L., Spatafora M., Scichilone N. Asthma and metabolic syndrome: Current knowledge and future perspectives // World J. Clin. Cases. 2015. Vol. 3(3). P. 285–292.

16. Hirota A., Nguyen T.T., Schaafsma D. et al. Airway smooth muscle in asthma: phenotype plasticity and function // Pulmonary Pharmacology and Therapeutics. 2009. Vol. 22 (5). P. 370–378.

17. Сысоева М.С., Соловьева А.В., Никифорова А.А., Ракита Д.Р. Влияние наличия метаболического синдрома на клиническое течение бронхиальной астмы // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. 2011. №4. С. 93–98 [Sysoeva M.S., Solov'eva A.V., Nikiforova A.A., Rakita D.R. Vlijanie nalichija metabolicheskogo sindroma na klinicheskoe techenie bronhial'noj astmy // Rossijskiy mediko-biologicheskij vestnik im. Akad. I. P. Pavlova. 2011. №4. S. 93–98 (in Russian)].

18. Урясьев О.М., Панфилов Ю.А. Бронхиальная астма и метаболический синдром: некоторые аспекты сочетанного течения // Международные эндокринологический журнал. 2008. Т. 15. №3. С. 15–25 [Uryas'ev O.M., Panfilov Ju.A. Bronhial'naja astma i metabolicheskii sindrom: nekotorye aspekty sochetannogo techenija // Mezhdunarodnyj jendokrinologicheskij zhurnal. 2008. T. 15. №3. S. 15–25 (in Russian)].

19. Saint-Pierre P., Bourdin A., Chanez P. et al. Are overweight asthmatics more difficult to control // Allergy. 2006. Vol. 61(1). P. 79–84.

20. Dodson M.V., Mir P.S., Hausman G.J. et al. Obesity, metabolic syndrome, and adipocytes // J. Lipids. 2011. Vol. 7. P. 72–86.

21. Gallagher E.J., Le Roith D. Minireview: IGF, insulin, and cancer // Endocrinology. 2011. Vol. 152(7). P. 2546–2551.

22. Ulane R.E., Graeber J.E., Steinhilber R. A comparison of insulin receptors in the developing fetal lung in normal and in streptozotocin-induced diabetic pregnancies // Pediatric Pulmonology. 1985. Vol. 1(3). P. S86–S90.

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

Гликопиррония бромид в терапии хронической обструктивной болезни легких стабильного течения

Профессор О.Н. Титова

НИИ пульмонологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

РЕЗЮМЕ

В статье обсуждаются результаты клинических исследований, посвященных длительно действующему антихолинергическому препарату – гликопиррония бромиду. В программе клинических исследований GLOW (Glycopyrronium bromide in COPD airWays) была продемонстрирована эффективность в снижении бронхиальной обструкции, уменьшении одышки и потребности в короткодействующих препаратах, улучшении качества жизни и снижении частоты среднетяжелых и тяжелых обострений у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Гликопирроний влиял на показатели гиперинфляции легких (увеличивал емкость вдоха, уменьшал остаточный объем), улучшая у пациентов переносимость физической нагрузки. Как в клинических исследованиях, так и в исследованиях в реальной клинической практике продемонстрирован высокий профиль безопасности гликопиррония, сходный с плацебо и тиотропием.

Также описываются особенности дозирующего порошкового ингалятора Бризхалер®, применяемого для ингаляции гликопиррония. Ингаляционное устройство Бризхалер® отличается низким сопротивлением, что позволяет создать необходимую для ингаляции скорость потока у пациентов независимо от возраста и степени тяжести обструктивных нарушений. Простота ингалятора обеспечивает наименьшее количество ошибок, которые влияют на доставленную дозу, и высокую приверженность к его использованию.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, гликопиррония бромид, бронхиальная обструкция, ингаляции, одышка, Сибри Бризхалер.

Для цитирования: Титова О.Н. Гликопиррония бромид в терапии хронической обструктивной болезни легких стабильного течения // РМЖ. 2017. № 11. С. 808–814.

ABSTRACT

Glycopyrronium bromide in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease with stable flow

Titova O.N.

Research Institute of Pulmonology of the First St. Petersburg State Medical University named after acad. I.P. Pavlov

Research Institute of Pulmonology of the First St. Petersburg State Medical University named after acad. I.P. Pavlov

This article discusses the results of clinical trials of the long-acting anticholinergic drug glycopyrronium bromide. The clinical trial program GLOW (Glycopyrronium bromide in COPD airWays) demonstrated its efficacy in reducing bronchial obstruction, reducing dyspnea and the need for short-acting drugs, improving quality of life, and reducing the incidence rate of moderate to severe exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Glycopyrronium influenced the hyperinflation rates (increased inspiratory capacity, decreased residual volume), improving the exercise tolerance in patients. Glycopyrronium demonstrated a high profile of safety similar to placebo and tiotropium both in clinical studies and in real clinical practice. The article also describes the features of dry powder inhaler device Breezhaler®, used for inhalation of glycopyrronium. The inhaler Breezhaler has low resistance, which allows to create the necessary flow rate irrespective of the age of the patients and severity of obstructive disorders. The simplicity of the inhaler provides the least amount of errors that affect the delivered dose, and a high commitment to its use.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, glycopyrronium bromide, bronchial obstruction, inhalation, dyspnea, Seebri Breezhaler.

For citation: Titova O.N. Glycopyrronium bromide in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease with stable flow // RMJ. 2017. № 11. P. 808–814.

Бронхолитики длительного действия занимают центральное место в фармакологическом лечении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) стабильного течения [1]. Длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП), длительно действующие β_2 -агонисты и их комбинации являются препаратами выбора в современной базисной терапии этого заболевания. Тиотропия бромид длительное время был единственным ДДАХП и остается наиболее изученным лекарственным средством в своем классе. Но в последние годы в этом классе появились 2 других препарата: аклидиния бромид и гликопиррония бромид.

Гликопиррония бромид характеризуется наиболее быстрым началом действия, отличаясь при этом более длительным, чем у аклидиния бромида, эффектом и более быстрым временем достижения максимального бронходилатационного эффекта по сравнению с тиотропием (табл. 1) [2].

Фармакокинетика гликопиррония

Бронхоконстрикция в дыхательных путях обусловлена, главным образом, холинергическим тонусом парасимпатической системы. При стимуляции холинергических нервных волокон высвобождается ацетилхолин, который действует на мускариновые рецепторы. В легких присут-

ствуют 3 типа мускариновых рецепторов (M_1 , M_2 и M_3). В механизмы бронхоконстрикции вовлечены те M_3 -рецепторы, которые расположены в гладкомышечных клетках бронхов. Кроме того, M_3 -рецепторы располагаются в секреторных клетках бронхов, поэтому их стимуляция также обеспечивает секрецию бронхиальной слизи [3].

Гликопирроний обладает значительно более высокой селективностью к M_3 -холинорецепторам бронхов, чем к M_2 -холинорецепторам, поэтому оказывает гораздо меньшее влияние на сердечно-сосудистую систему. Способность гликопиррония связываться с M_3 -рецепторами в 7,8 раза выше, его связи с M_2 -рецепторами. Кроме того, гликопирроний в 10 раз быстрее диссоциирует с M_2 -рецепторами, чем с M_1 и M_3 -рецепторами. Это обеспечивает благоприятный фармакологический профиль препарату, его безопасность, в т. ч. в отношении сердечно-сосудистой системы. При этом селективность гликопиррония по отношению к M_3 -рецепторам по сравнению с M_2 -рецепторами выше, чем у тиотропия бромида. Также было показано, что гликопирроний более быстро связывается с M_3 -рецепторами, чем другие ДДАХП, что обуславливает его более быстрое, чем у других ДДАХП, начало действия [4, 5].

При ингаляционном пути введения около половины (52%) ингаляционной дозы гликопиррония депонируется в легких, 4–7% проглатывается и абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Депонированная в легких доля препарата сохраняется там более 3-х суток, медленно абсорбируясь в системный кровоток (период полувыведения составляет 80 ч, или около 3,5 сут). Именно это свойство гликопиррония обеспечивает стабильный пролонгированный бронходилатационный эффект, наблюдаемый при ингаляции 1 раз в сутки. Гликопирроний для базисной терапии ХОБЛ назначается 1 р./сут по 50 мкг ингаляционно через дозирующий порошок ингалятор Бризхалер® [6].

Программа исследований GLOW

Для оценки эффективности и безопасности гликопиррония, выполнен ряд клинических исследований, объединенных в программу GLOW (Glycopyrronium bromide in COPD airWays). Суммарные данные об этих клинических исследованиях представлены в таблице 2.

В исследовании GLOW 1 оценивали эффективность, безопасность и переносимость лечения гликопирронием в дозе 50 мкг, ингалируемой однократно в сутки в течение 26 нед, по сравнению с плацебо у 822 больных. В исследовании GLOW 2 оценивали эффективность и безопасность гликопиррония в той же дозе в течение 52 нед у 1066 больных по сравнению с плацебо и тиотропием в суточной дозе 18 мкг (который назначался открыто в качестве препарата активного сравнения) [7, 8]. В исследовании GLOW3 изучалось влияние гликопиррония на переносимость физической нагрузки больными среднетяжелой и тяжелой

ХОБЛ [9]. Исследование GLOW4 (сравнение гликопиррония и тиотропия) проводилось в течение 1 года и продемонстрировало высокую эффективность и безопасность гликопиррония у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ из Японии [10]. В исследовании GLOW5 гликопирроний сравнивался с тиотропием в слепом режиме с двойным плацебо-контролем, оценивались данные спирометрии, показатели качества жизни, одышка, уровень симптомов, потребность в короткодействующих бронходилататорах (КДБД) [11]. Целью исследования GLOW6 являлась оценка эффективности комбинированной терапии гликопирронием и индакатеролом по сравнению с монотерапией индакатеролом по тем же основным критериям, которые применялись в предыдущих исследованиях: объем форсированного выдоха за 1-ю минуту ($ОФВ_1$) в конце периода дозирования, выраженность одышки, качество жизни, потребность в применении КДБД и частота обострений. Было показано, что добавление гликопиррония к индакатеролу достоверно улучшает показатели спирометрии ($p < 0,01$) и уменьшает проявления одышки ($p < 0,05$) [12]. Исследование GLOW7 проводилось на популяции китайских пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ и продемонстрировало эффективность и достоверные преимущества гликопиррония по сравнению с плацебо в отношении показателей легочной функции, одышки и качества жизни при сходных показателях безопасности [13].

Бронхолитическое действие гликопиррония

ХОБЛ характеризуется, как правило, прогрессирующим бронхиальной обструкцией, что приводит к развитию гиперинфляции легких, которая является основным механиз-

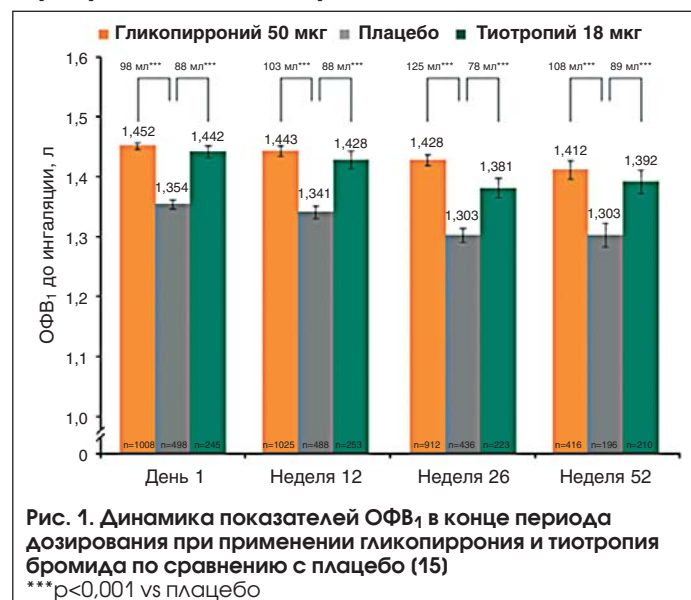


Таблица 1. Современные ДДАХП, зарегистрированные в Российской Федерации

Название препарата	Количество вещества в одной дозе	Режим дозирования (количество раз в сутки)	Начало действия	Максимальный бронходилатационный эффект	Длительность действия
Аclidиния бромид (Дженуэир®)	322 мкг	2 р./сут	10 мин	через 2 ч	12 ч
Гликопиррония бромид (Бризхалер®)	50 мкг	1 р./сут	5 мин	через 2 ч	24 ч
Тиотропия бромид (Респимат®)	2,5 мкг	2 дозы 1 р./сут	10 мин	через 3 ч	24 ч

мом формирования одышки при физической нагрузке. Бронхолитическая терапия препаратами длительного действия обеспечивает фармакологическое стентирование бронхов, что приводит к снижению гиперинфляции и нормализации объемов легких, уменьшая легочную симптоматику и улучшая переносимость физической нагрузки. Ми-

нимальным клинически значимым приростом в отношении показателя ОФВ₁ является его увеличение на 100 мл [14]. Гликопирроний в исследованиях GLOW1 и GLOW2 значительно улучшал показатели спирометрии, демонстрируя, по сравнению с плацебо как статистически значимое улучшение ОФВ₁ в конце периода дозирования, так и клиниче-

Таблица 2. Программа клинических исследований гликопиррония GLOW

Название	Группа сравнения	Длительность, нед.	Количество пациентов	Конечные точки	Результаты
GLOW 1 [7]	Гликопирроний, плацебо	26	822	1. ОФВ ₁ в конце периода дозирования на 12 нед. 2. Транзиторный индекс одышки, качество жизни. 3. Влияние на обострения ХОБЛ	1. Гликопирроний обеспечивал устойчивую 24-часовую бронходилатацию на протяжении 26 нед. 2. Гликопирроний обеспечивал статистически более выраженную бронходилатацию по сравнению с плацебо. 3. Гликопирроний достоверно значимо улучшал качество жизни по сравнению с плацебо. 4. Гликопирроний достоверно значимо увеличивал время до развития первого среднетяжелого и тяжелого обострения ХОБЛ по сравнению с плацебо
GLOW 2 [8]	Гликопирроний, плацебо, тиотропий	52	1066	1. ОФВ ₁ в конце периода дозирования на 12 нед. 2. Транзиторный индекс одышки, качество жизни. 3. Влияние на обострения ХОБЛ	1. Гликопирроний обеспечивал устойчивую 24-часовую бронходилатацию на протяжении 52 нед. 2. Гликопирроний обеспечивал быструю (5 мин) бронходилатацию с первой дозы. 3. Гликопирроний достоверно значимо уменьшал одышку и улучшал качество жизни по сравнению с плацебо и был сопоставим с тиотропием. 4. Гликопирроний достоверно значимо удлинял время до первого среднетяжелого и тяжелого обострения ХОБЛ и был сопоставим с тиотропием
GLOW 3 [9]	Гликопирроний, плацебо	23	108	1. Переносимость физической нагрузки (велозергметрия). 2. Емкость вдоха. 3. Одышка по шкале Борга.	1. Гликопирроний достоверно значимо улучшал переносимость физ. нагрузки по сравнению с плацебо. 2. Гликопирроний достоверно значимо улучшал емкость вдоха по сравнению с плацебо. 3. Гликопирроний достоверно значимо уменьшал одышку по сравнению с плацебо
GLOW 4 [10]	Гликопирроний, открытый тиотропий	52	163	1. Безопасность. 2. Предбронходилатационный ОФВ ₁ в конце исследования, одышка, качество жизни, обострения ХОБЛ.	1. Переносимость гликопиррония была сопоставима с тиотропием, у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ (Япония) 2. Гликопирроний и тиотропий продемонстрировали клинически значимое улучшение ОФВ ₁ в конце периода дозирования. 3. Гликопирроний уменьшал частоту обострений сопоставимо с тиотропием
GLOW 5 [11]	Гликопирроний, заслепленный тиотропий	12	657	1. Предбронходилатационный ОФВ ₁ в конце 12 недели. 2. Одышка, качество жизни. 3. Потребность в КДБД, частота обострений ХОБЛ, симптомы в конце 12 недели.	1. Гликопирроний продемонстрировал сопоставимое с тиотропием улучшение ОФВ ₁ на 12-й неделе терапии. 2. Гликопирроний продемонстрировал более быстрое начало действия по сравнению с тиотропием. 3. Гликопирроний продемонстрировал сопоставимое с тиотропием влияние на одышку, качество жизни, потребность в КДБД и частоту обострений ХОБЛ. 4. Гликопирроний продемонстрировал достоверно более выраженное, чем тиотропий, влияние на симптомы ХОБЛ
GLOW 6 [12]	Индакатерол + гликопирроний, индакатерол + плацебо	12	449	1. ОФВ ₁ в конце периода дозирования. 2. фЖЕЛ в конце периода дозирования. 3. Пиковая ОФВ ₁ . 4. Транзиторный индекс одышки	1. Индакатерол+гликопирроний обеспечивали значимое улучшение ОФВ ₁ в конце периода дозирования, по сравнению с индакатеролом. 2. Пиковая ОФВ ₁ и ОФВ ₁ через 30 мин – 4 ч была достоверно выше при приеме индакатерол+гликопирроний по сравнению с монотерапией индакатеролом. 3. Транзиторный индекс одышки при применении индакатерол+гликопирроний значительно уменьшился, по сравнению с режимом индакатерол+плацебо.
GLOW 7 [13]	Гликопирроний, плацебо	26	460	1. ОФВ ₁ в конце периода дозирования, качество жизни, влияние на одышку. 2. Оценка переносимости и безопасности гликопиррония	1. Гликопирроний превосходил плацебо по влиянию на ОФВ ₁ в конце периода дозирования, одышку, качество жизни. 2. Переносимость и безопасность были сопоставимы с плацебо

ски значимое превосходство уже через 12 нед. терапии, сохраняя эти показатели на протяжении всех 52 нед. терапии (рис. 1). ОФВ₁ до ингаляции в группе больных, получавших гликопирроний, через 26 и 52 нед. терапии составил 125 мл и 108 мл соответственно (т. е. более 100 мл), в группе больных на терапии тиотропием этот показатель составил 78 мл и 89 мл соответственно [15, 17].

Гликопирроний также продемонстрировал более быстрое, по сравнению с тиотропием, начало бронхолитического эффекта (рис. 2): в первый день терапии прирост ОФВ₁ через 5 мин в группе гликопиррония составил 87 мл, в группе тиотропия – 45 мл, через 15 мин эти показатели составили 143 мл и 78 мл соответственно ($p < 0,001$ для всех показателей).

При серийных спирографиях наблюдалось статистически значимое превосходство гликопиррония над тиотропием по ОФВ₁ через 5, 15, 30 мин, а также через 1 и 2 ч ($p < 0,05$) [8].

Терапия гликопирронием увеличивала емкость вдоха на 97–129 мл (по сравнению с плацебо) через 12–52 нед. терапии ($p \leq 0,01$ во всех точках), и эти данные были сопоставимы с аналогичными показателями в группе тиотропия [7, 8]. Остаточный объем через 3 нед. терапии уменьшался в группе гликопиррония по сравнению с плацебо на 490 мл ($p < 0,05$), что свидетельствовало о значительном уменьшении гиперинфляции легких [9].

Влияние гликопиррония на клинические показатели ХОБЛ

Большинство больных ХОБЛ, независимо от тяжести заболевания, имеют сходные симптомы: кашель, отделение мокроты, затруднение дыхания вплоть до развития выраженной одышки. В исследованиях показано, что выраженные симптомы значительно ухудшают прогноз заболевания, уменьшая выживаемость [18]. Наиболее частым симптомом ХОБЛ является одышка. Уменьшение выраженности одышки позволяет улучшить самочувствие пациента и повлиять на прогноз заболевания.

Гликопиррония бромид значительно уменьшал выраженность одышки: транзитный индекс одышки через 52 нед. терапии повысился по сравнению с плацебо на 1,04 балла ($p < 0,001$) [7]. Минимальное клинически значимое улучшение транзитного индекса одышки составляет 1 балл [14], т. е. уменьшение одышки на фоне терапии гли-

копирронием было не только статистически, но и клинически значимым. Кроме того, клинически значимого улучшения по показателям транзитного индекса одышки при лечении гликопирронием достигали достоверно большее количество пациентов, чем в группе плацебо ($p = 0,001$) [7]. При открытом сравнении гликопиррония с тиотропием оба препарата достоверно статистически значимо уменьшали одышку по отношению к плацебо через 12 нед. ($p < 0,01$ в обеих группах) и через 26 нед. терапии ($p < 0,05$ в обеих группах) [8], при слепом исследовании межгрупповых различий в отношении одышки не выявлено ($p = 0,385$) [11]. Уровень симптомов через 12 нед. терапии при слепом сравнении с тиотропием был достоверно ниже в группе гликопиррония (различие в 0,3 балла; $p = 0,035$) [11].

Лечение гликопирронием практически наполовину уменьшало потребность в КДБД по сравнению с плацебо в исследованиях GLOW1 ($p = 0,005$) и GLOW2 ($p < 0,05$), демонстрируя сопоставимые данные с тиотропием в исследованиях GLOW2 и GLOW5 [7, 8, 11].

Применение гликопиррония достоверно значимо улучшало качество жизни по сравнению с плацебо ($p = 0,004$) [7]. Этот показатель оценивался на основании респираторного опросника госпиталя Святого Георгия. Минимальным клинически значимым различием для этого опросника считается изменение на 4 балла [14]. Число больных, у которых качество жизни улучшилось более чем на 4 балла при лечении гликопирронием, было достоверно выше, чем в группе плацебо (56,8 и 46,3% соответственно, $p = 0,006$) [7]. В исследовании GLOW2 показано, что качество жизни достоверно улучшалось как в группе гликопиррония, так и в группе тиотропия по сравнению с группой плацебо, межгрупповые различия отсутствовали [8].

Влияние гликопиррония на физическую выносливость изучалось в исследовании GLOW3, дизайн которого был специально разработан для изучения этих показателей. Уже в первый день терапии гликопирроний повышал переносимость физической нагрузки на 43,1 с (10%) по сравнению с плацебо. Через 3 нед. терапии время переносимости физической нагрузки увеличилось по сравнению с плацебо на 88,9 с (21%). В этом же исследовании измеряли инспираторную емкость легких и остаточный объем на фоне терапии гликопирронием. В первый день терапии инспираторная емкость по сравнению с плацебо повысилась на 230 мл ($p < 0,001$), а через 3 нед. – на 200 мл ($p < 0,001$). Остаточный объем в первый день терапии уменьшился по сравнению с плацебо на 440 мл ($p < 0,05$), через 3 нед. – на 500 мл ($p < 0,05$) [9]. Увеличение инспираторной емкости легких и уменьшение остаточного объема означает уменьшение динамической гиперинфляции легких, вследствие чего у пациента с ХОБЛ увеличивается переносимость физической нагрузки.

Влияние гликопиррония на обострения ХОБЛ

Со временем при прогрессировании ХОБЛ обострения возникают чаще и отличаются более тяжелым течением [18]. Частые обострения – признак прогрессирования заболевания, что приводит к уменьшению выживаемости пациентов [19]. Профилактика обострений – одна из основных задач поддерживающей терапии ХОБЛ. Значительное снижение риска развития среднетяжелых и тяжелых обострений при лечении гликопирронием по сравнению с плацебо было продемонстрировано в исследованиях длительностью 26 и 52 нед. (снижение на 31% ($p = 0,023$) и 34%

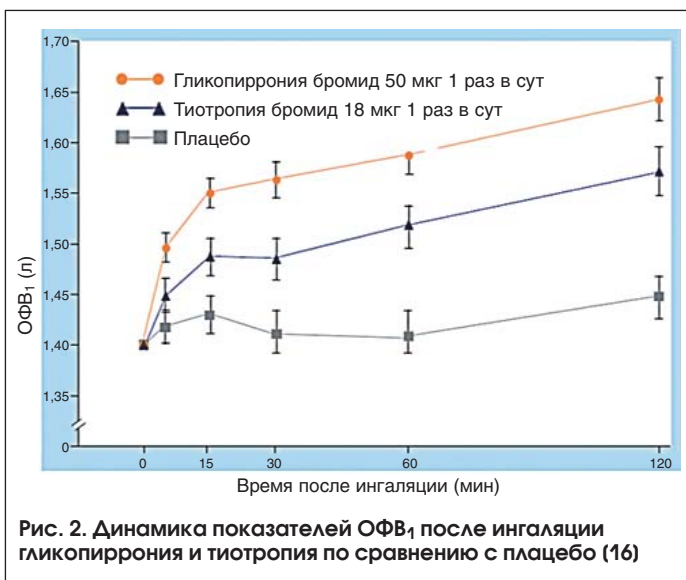


Рис. 2. Динамика показателей ОФВ₁ после ингаляции гликопиррония и тиотропия по сравнению с плацебо (16)

($p=0,001$) соответственно [7, 8]. Гликопирроний значительно снижал процент госпитализаций в связи с обострением ХОБЛ в сравнении с плацебо (1,7 и 4,2% соответственно, OR 0,34; $p=0,024$) [7]. Данные по снижению риска развития обострений при лечении в группах гликопиррония и тиотропия не различались, оба препарата достоверно уменьшали (на 34% ($p=0,001$) и 39% ($p=0,001$) соответственно) по сравнению с плацебо риск развития среднетяжелых и тяжелых обострений [8]. Гликопирроний и тиотропии были сопоставимы как по влиянию на те обострения, которые требовали назначения системных кортикостероидов (гликопирроний по отношению к плацебо: OR 0,61, $p=0,006$; тиотропии по отношению к плацебо: OR 0,62, $p=0,021$), так и по влиянию на обострения, требовавшие назначения антибактериальных препаратов (гликопирроний по отношению к плацебо: OR 0,69, $p=0,026$; тиотропии по отношению к плацебо: OR 0,65, $p=0,026$) [8].

Безопасность гликопиррония

Гликопирроний продемонстрировал хорошую переносимость как в в рандомизированных клинических исследованиях, так и в исследованиях в реальной клинической практике. Частота нежелательных явлений в группе гликопиррония, тиотропия и плацебо была сопоставима. Нежелательные явления наблюдались в группе гликопиррония у 58,44% пациентов, в группе тиотропия – у 56,36%, в группе плацебо – у 63,63% пациентов [20]. Нежелательные явления, специфичные для антихолинергических препаратов, наблюдались при лечении гликопирронием менее чем в 2% случаев [16].

Серьезные нежелательные явления в группе гликопиррония выявлены с меньшей частотой, чем в группах тиотропия и плацебо, и составили 8,2, 15 и 8,6% соответственно. Из них серьезные нежелательные явления, связанные с сердечно-сосудистой системой, наблюдались при лечении гликопирронием, тиотропием и плацебо в 1,3, 0,7 и 1,6% случаев соответственно. Гликопирроний обладает высоким профилем кардиобезопасности, сопоставимым с тиотропием и плацебо. Одно и более нежелательных явлений, связанных с сердечно-сосудистой системой, наблюдались в группах гликопиррония, тиотропия и плацебо у 0,4, 1,1 и 0,2% пациентов соответственно. Нарушения мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, внезапная смерть при приеме гликопиррония были зафиксированы у 0,1% пациентов и менее [16]. Совокупный анализ безопасности гликопиррония, включавший в себя 5 клинических исследований (GLOW1, GLOW2, SHINE, GLOW5 и GLOW7) и более 4 тыс. пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ, показал, что в группах гликопиррония, тиотропия и плацебо умерло 0,23, 0,46 и 0,54% больных соответственно [20]. В исследованиях GLOW3, GLOW5 и GLOW6 летальных исходов не было [9, 11, 12].

Ингаляционное устройство Бризхалер®

Гликопирроний выпускается в капсулах для ингаляций, содержимое которых вдыхается пациентом через ингаляционное устройство Бризхалер®, которое относится к порошковому капсульным ингаляторам с низким сопротивлением. Низкое сопротивление позволяет создать необходимую для ингаляции скорость потока у пациентов, независимо от возраста и степени тяжести обструктивных нарушений. Недавнее исследование показало, что даже па-

циенты с крайне тяжелой обструкцией, а также пациенты старших возрастных групп, при использовании Бризхалера, за счет его низкого сопротивления, способны создать достаточный инспираторный поток на вдохе [21]. Другим важным свойством Бризхалера являются его простота и наглядность, которые обеспечивают полный контроль ингаляции. Пациент слышит, как вращается капсула в Бризхалере, чувствует сладковатый привкус во время ингаляции и видит пустую капсулу в ингаляторе после ингаляции. Тройной контроль ингаляции (слуховой, вкусовой, визуальный) помогает пациенту и врачу убедиться в правильном выполнении ингаляции [22]. Данные по контролю ингаляции в разных ингаляционных устройствах представлены в таблице 3.

Именно простота и легкость в использовании ингалятора способствуют меньшему количеству ошибок при ингаляции и обеспечивают более высокую приверженность длительной базисной терапии. Недавно было проведено исследование в реальной клинической практике, которое показало, что более 50% пациентов допускали ошибки при использовании ингалятором. В данном исследовании оценка правильности ингаляционного маневра изучалась у 2935 пациентов с ХОБЛ. Было показано, что при использовании Бризхалера меньше всего пациентов допускали критические ошибки (15,4%). При применении дозирующего аэрозольного ингалятора и Респимата критические ошибки допускали 43,8% и 46,9% больных соответственно (рис. 3). Критической ошибкой называется та ошибка при использовании ингалятора, которая влияет на доставленную дозу. В результате регулярных ошибок при ингаляции пациенты систематически не получают достаточную дозу препарата для поддерживающей терапии. Наличие, как минимум, одной критической ошибки при использовании ингалятором (OR 1,86; $p<0,0297$) коррелировало с более высокой частотой тяжелых обострений за последние 3 мес. [23]. Таким образом, совершенно очевидно, что не-

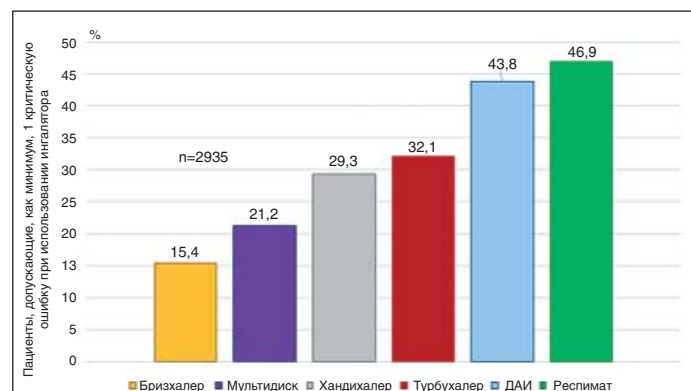


Рис. 3. Число пациентов с ХОБЛ, допускающих критические ошибки при использовании различных ингаляторов (23)

Таблица 3. Возможности контроля ингаляции в различных дозирующих ингаляционных устройствах (22)

Контроль ингаляции	Бризхалер®	ХандиХалер®	Респимат®	Дженуэйр®
Звуковой	да	нет	нет	да
Вкусовой	да	да	нет	нет
Визуальный	да	нет	да	да

с 2016 года
включен в ЖНВЛП*

- М-холинолитик с 24-часовым эффектом
- Быстрое начало действия

Каждый вдох – борьба для пациентов с ХОБЛ

ПОМОГИ ВЕРНУТЬ ДЫХАНИЕ



КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СИБРИ® БРИЗХАЛЕР® / SEEBRI® BREEZHALER®

Примечание для врача. Прежде чем назначить препарат, пожалуйста, прочтите полную инструкцию по медицинскому применению. Гликопиррония бромид, капсулы с порошком для ингаляций, 50 мкг.

Показания. Поддерживающая терапия нарушений бронхиальной проводимости у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к гликопиррония бромиду или любому другим компонентам, входящим в состав препарата. Возраст до 18 лет. Одновременный прием с ингаляционными лекарственными средствами, содержащими другие м-холиноблокаторы. Непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу).

Способ применения и дозы. Только для ингаляционного применения! Препарат представляет собой капсулы с порошком для ингаляций, который следует применять только для ингаляций через рот с помощью специального устройства для ингаляций Бризхалер®, которое входит в комплект упаковки. Препарат нельзя принимать внутрь. Капсулы с порошком для ингаляций должны храниться в блистере и извлекаться из него непосредственно перед применением. Рекомендуемая доза препарата Сибри® Бризхалер® составляет 50 мкг (содержимое 1 капсулы) 1 раз в сутки в одно и то же время. В случае пропуска приема препарата, дозу следует принять как можно раньше. Следует проинструктировать о недопустимости применения более чем 1 дозы препарата в сутки. Перед началом применения препарата Сибри® Бризхалер® пациенты должны быть проинструктированы о правильном использовании ингалятора. При отсутствии улучшения функции дыхания, следует удостовериться, правильно ли пациент применяет препарат. Препарат следует вдыхать, а не глотать. **Режим дозирования у особых групп пациентов.** Не требуется коррекции дозы препарата у пациентов в возрасте ≥ 65 лет, у пациентов с нарушением функции печени, пациентов с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести. Следует соблюдать особую осторожность при применении препарата Сибри® Бризхалер® у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м²), в том числе с терминальной стадией почечной

недостаточности, требующей проведения гемодиализа. С осторожностью, Сибри® Бризхалер® не рекомендован для купирования острых эпизодов бронхоспазма. Если имеются признаки, свидетельствующие о развитии аллергической реакции, препарат необходимо отменить и подобрать альтернативную терапию. Парадоксальный бронхоспазм. Как и в случаях другой ингаляционной терапии, применение препарата Сибри® Бризхалер® может приводить к парадоксальному бронхоспазму, что может представлять угрозу для жизни. В случае возникновения парадоксального бронхоспазма, применение препарата Сибри® Бризхалер® должно быть немедленно прекращено и назначена альтернативная терапия. М-холиноблокирующий эффект. Как и другие М-холиноблокирующие лекарственные средства, препарат Сибри® Бризхалер® должен с осторожностью применяться у пациентов с закрытоугольной глаукомой или задержкой мочи. **Нарушения функции почек.** У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или терминальной стадией заболевания почек, требующей проведения гемодиализа, препарат Сибри® Бризхалер® должен применяться только в случае, если предполагаемая польза превышает потенциальный риск. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Препарат Сибри® Бризхалер® может применяться во время беременности только в случае, если предполагаемая польза применения для пациентки превышает потенциальный риск для плода. Применение препарата Сибри® Бризхалер® при грудном вскармливании должно рассматриваться только в случае, если польза для матери превышает любой потенциальный риск для младенца. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.** Одновременное применение гликопиррония бромид и ингаляционного индакатерола, агониста бета2-адренорецепторов, не влияет на фармакокинетику обоих препаратов. Исследования in vitro показали, что препарат Сибри® Бризхалер®, вероятно, не влияет на метаболизм других лекарственных средств. В клинической практике не отмечено клинических проявлений лекарственного взаимодействия при одновременном применении препарата Сибри® Бризхалер® с другими лекарственными средствами, широко применяемыми для

лечения ХОБЛ. Ингибирование или индукция метаболизма гликопиррония бромидом не приводит к значимым изменениям системной экспозиции препарата. **Побочные эффекты.** Часто (1–10%): сухость слизистой оболочки полости рта, бессонница, гастроэритрия, головная боль, инфекция мочевыводящих путей, назофарингит. Нечасто (0,1–1%): диспепсия, зубной кариес, боль в конечностях, скелетно-мышечная боль в области грудной клетки, носная сыпь, усталость, астения, застойные явления в придаточных пазухах носа, продуктивный кашель, першение в горле, носовое кровотечение, ринит, цистит, гипергликемия, дизурия, задержка мочи, фибрилляция предсердий, ощущение сердцебиения, гипестезия. Частота неизвестна: ангионевротический отек, парадоксальный бронхоспазм, гиперчувствительность, кожный зуд, дисфония. В клиническом исследовании длительностью 12 месяцев были выявлены следующие дополнительные нежелательные явления, которые встречались более часто при применении препарата Сибри® Бризхалер® по сравнению с плацебо: назофарингит (9,0% против 5,6%), рвота (1,3% против 0,7%), мышечная боль (1,1% против 0,7%), боль в области шеи (1,3% против 0,7%), сахарный диабет (0,8% против 0%). **Особые группы пациентов.** У пожилых пациентов в возрасте старше 75 лет частота развития инфекций мочевыводящих путей и головной боли при применении препарата Сибри® Бризхалер® была выше, чем в группе плацебо (3,0% против 1,5% и 2,3% против 0% соответственно).

Форма выпуска. Капсулы с порошком для ингаляций, 50 мкг. По 6 капсул в блистер ПА/Ал/ПВХ и алюминиевой фольги. По 1, 2, 4 или 5 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению и устройством для ингаляций (Бризхалер) в картонную пачку. Мультиупаковка. 3 пачки по 5 блистеров вместе с устройством для ингаляций (Бризхалер), 4 пачки по 4 блистера вместе с устройством для ингаляций (Бризхалер) или 25 пачек по 1 блистеру вместе с устройством для ингаляций (Бризхалер). «Новartis Фарма АГ», Швейцария, произведено «Новartis Фарма Штайн АГ», Швейцария.

Использованные изображения не являются изображениями реальных пациентов.

D'Urzo et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial Respiratory Research 2011, 12: 156.
D'Urzo et al. Once-daily glycopyrronium for the treatment of COPD: pooled analysis of the GLOW1 and GLOW2 studies Curr Med Res Opin. 2013 Oct 24 [Epub ahead of print].
Kerwin et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study Eur Respir J 2012; 40: 1106–1114.
* pravo.gov.ru; rg.ru

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

правильное использование ингалятора способствует ухудшению прогноза заболевания. Обучение правильному использованию ингалятора и контроль техники ингаляции способствуют более эффективному лечению, снижению частоты обострений, что значительно улучшает течение заболевания и его прогноз.

Другим немаловажным фактором является количество лекарственного вещества, которое осаждается в легких. В современных дозирующих устройствах, которые появились в последнее время, легочная депозиция длительно действующих холинолитиков достаточно высока и составляет 30–40% (табл. 4). Депозиция гликопиррония через Бризхалер® составляет 39% [25], практически такая же депозиция (около 40%) у тиотропия, доставляемого через Респимат® [24].

Но пожалуй, самым важным в постоянной поддерживающей терапии ХОБЛ является приверженность терапии, т. к. пациент, не принимающий базисные препараты регулярно, не получает терапевтического эффекта, что ухудшает течение и прогноз болезни. Поэтому каждому пациенту необходимо подбирать оптимальный ингалятор, которым бы он успешно пользовался на протяжении длительного времени. При этом должны учитываться индивидуальные предпочтения пациента и простота использования ингалятора, т. к. это влияет на приверженность длительной ингаляционной терапии. Удовлетворенность от ингалятора и предпочтения пациентов изучались в недавно опубликованном исследовании, которое проводилось в Испании. Показатели удовлетворенности и предпочтения Бризхалеру и Респимату оценивались с помощью специального опросника (Patient Satisfaction and Preference Questionnaire – PASAPQ), состоявшего из 14 вопросов. Было показано, что общая удовлетворенность при использовании Бризхалера и Респимата была высокой и не различалась в группах пациентов, получавших тот или иной ингалятор. Средний балл по опроснику PASAPQ в группах пациентов, пользовавшихся Бризхалером и Респиматом, составлял 79,9 и 80,7 балла соответственно (различие 0,8 балла, $p=0,67$) [27].

В другом недавно проведенном исследовании REAL, в которое вошли 764 пациента из 9 стран (Германия, Нидерланды, Франция, Италия, США, Великобритания, Канада, Бразилия, Япония), выявлено, что применению Бризхалера сопутствовала самая высокая приверженность пациентов: среди 764 пациентов с ХОБЛ, приверженность при применении Бризхалера, Респимата, Эллипты и Джентуэйра составляла 90, 70, 65 и 58% соответственно [28]. Такая высокая приверженность, вероятно, объясняется комфортностью вдоха через ингалятор с низким сопротивлением, простотой и полным контролем ингаляции, удовлетворенностью и уверенностью пациента в том, что использована вся доза препарата.

Таблица 4. Депозиция длительно действующих холинолитиков в современных дозирующих устройствах

Долирующее устройство	Бризхалер®	ХандиХалер®	Респимат®	Дженуэйр®
Молекула	Гликопиррония бромид	Тиотропия бромид	Тиотропия бромид	Аклидиния бромид
Легочная депозиция	39% [25]	22% [25]	Около 40% [24]	30,1% [26]

Заключение

Согласно современным рекомендациям по лечению ХОБЛ всем пациентам с выраженными симптомами и/или частыми обострениями показаны длительно действующие антихолинергические препараты и длительно действующие β_2 -агонисты, которые могут назначаться в виде монотерапии или в комбинации друг с другом. Гликопиррония бромид (группа ДДАХП) одобрен к применению в Российской Федерации в сентябре 2013 г. под торговым названием Сибри® Бризхалер® в дозе 50 мкг 1 р./сут. Для изучения эффективности и безопасности гликопиррония бромид проведены 7 клинических исследований III фазы (программа клинических исследований GLOW), которая включала 3725 пациентов с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения.

Клинические исследования показали способность гликопиррония действовать в течении 24 ч, развивая эффект бронходилатации уже через 5 мин, что чрезвычайно важно для пациентов, т. к. позволяет принимать препарат 1 р./сут и ощущать быстрый бронхорасширяющий эффект с первого дня терапии.

Исследования подтвердили эффективность гликопиррония по сравнению с плацебо в улучшении легочной функции, при этом показатели ОФВ₁ через 26 и 52 нед., в отличие от тиотропия, достигали не только статистической, но и клинической значимости. Уменьшение одышки, улучшение качества жизни и снижение потребности в применении КДБД было сопоставимо с действием тиотропия. Гликопирроний влиял на показатели легочной гиперинфляции (увеличивал емкость вдоха, уменьшал остаточный объем) и улучшал переносимость физической нагрузки по сравнению с плацебо. Кроме того, гликопирроний достоверно значимо снижал частоту обострений по сравнению с плацебо и был сопоставим в этом отношении с тиотропием.

Гликопирроний продемонстрировал профиль безопасности, сходный с плацебо и тиотропием, как в рандомизированных клинических исследованиях, так и в исследованиях в реальной клинической практике.

Ингаляционное устройство Бризхалер® отличается низким сопротивлением, что позволяет создать необходимую для ингаляции скорость потока, независимо от усилия пациента и степени тяжести обструктивных нарушений. Гликопирроний, ингалируемый через Бризхалер®, обладает высокой легочной депозицией, сопоставимой с депозицией тиотропия через Респимат®. Полный контроль ингаляции (звуковой, вкусовой и визуальный) позволяет пациенту и врачу быть уверенными, что препарат попал в бронхи. Техническая простота ингалятора избавляет пациента от ошибок, повышает его приверженность использованию Бризхалера, что обеспечит терапевтический эффект.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. The 2017 report is available on www.goldcopd.com.
2. Montuschi P., Malerba M., Macis G. et al. Triple inhaled therapy for chronic obstructive pulmonary disease // Drug Discovery Today. 2016. Vol. 21(11). P. 1820–1827.
3. Alagha K., Palot A. et al., Long-acting muscarinic receptor antagonists for the treatment of chronic airway diseases // Ther Adv Chronic Dis. 2014. Vol. 5(2). P. 85–98.
4. Sykes D.A., Dowling M.R., Leighton-Davies J. et al. The influence of receptor kinetics on the onset and duration of action and the therapeutic index of NVA237 and tiotropium // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2012. Vol. 343. P. 520–528.
5. Gavalda A., Miralpeix M., Ramos I. et al. Characterization of aclidinium bromide, a novel inhaled muscarinic antagonist, with long duration of action and a favorable pharmacological profile // J Pharmacol. Exp. Ther. 2009. Vol. 331. P. 740–751.

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

Современное состояние проблемы пояснично-крестцового болевого синдрома в клинической практике

Профессор Б.В. Дривотинов¹, А.И. Гаманович²

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск

²ГУ «1134-й военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь», Гродно

РЕЗЮМЕ

Проблема боли в спине является одной из ведущих в современной медицине. Медико-социальное значение этой патологии заключается в большой распространенности, долговременной и стойкой потере трудоспособности и инвалидизации. По данным Всемирной организации здравоохранения, частота возникновения болей в спине, особенно у лиц трудоспособного возраста, во всех индустриально развитых странах достигла того эпидемического уровня и социального значения, когда происходят большие экономические потери. Статья посвящена проблеме пояснично-крестцового болевого синдрома (ПКБС) у пациентов с остеохондрозом позвоночника (ОП) – заболеванием, до настоящего времени вызывающим противоречия в среде исследователей. Между тем, этиопатогенетическая и саногенетическая сущность дегенеративно-дистрофического процесса и возникающих при нем ортопедических и неврологических дисфункций все еще недостаточно изучена. В статье представлены и проанализированы современные взгляды на актуальность, патогенез, клинические особенности боли в спине, коморбидной висцеральной патологии при поясничном остеохондрозе, а также тактику ведения данной категории пациентов. Предложено концептуально новое направление решения проблемы ПКБС при ОП, рассматриваемого с позиции заболевания целостного организма и нарушений его важнейших функциональных систем саморегуляции.

Ключевые слова: боль в спине, висцеро-вертебральный болевой синдром, поясничный остеохондроз, целостный организм.

Для цитирования: Дривотинов Б.В., Гаманович А.И. Современное состояние проблемы пояснично-крестцового болевого синдрома в клинической практике // РМЖ. 2017. № 11. С. 815–821.

ABSTRACT

The current state of the problem of lumbosacral pain syndrome in clinical practice

Drivotinov B.V.¹, Gamanovich A.I.²

¹Belarusian State Medical University, Minsk

²Military Clinical Medical Center of the Armed Forces of the Republic of Belarus No.1134, Grodno

The problem of back pain is one of the leading problems in modern medicine. The medical and social importance of this pathology is determined by its prevalence, high temporary and persistent disability. According to the World Health Organization (WHO), the back pain incidence rate, especially among people of the most active working age, has reached epidemic and social levels, which leads to large economic losses in all industrialized countries. The article is devoted to the problem of lumbosacral pain syndrome (LSPS) in patients with vertebral osteochondrosis (VO), a disease that until now has caused contradictions among the researchers. Meanwhile, the etiopathogenetic and sanogenetic nature of the degenerative-dystrophic process and the resulting orthopedic and neurological dysfunctions have not been studied well yet. The article presents and analyzes modern views on the relevance, pathogenesis, clinical features of pain in the back, comorbid visceral pathology in lumbar osteochondrosis, as well as the management tactics of this category of patients. There is a conceptually new direction of the solution of the LSPS problem, which is considered from the viewpoint of the disease of the organism as a whole and violations of its most important self-regulating functional systems.

Key words: back pain, viscerovertebral pain syndrome, lumbar osteochondrosis, organism as a whole.

For citation: Drivotinov B.V., Gamanovich A.I. The current state of the problem of lumbosacral pain syndrome in clinical practice // RMJ. 2017. № 11. P. 815–821.

Пояснично-крестцовый болевой синдром в клинической практике

Человек еще никогда не испытывал таких интенсивных воздействий на организм, как в XXI в. Ускорение темпов жизни, усложнение трудовых процессов во всех сферах деятельности требуют большего, чем раньше, физического и нервно-психического напряжения. Возникшие усло-

вия вызывают перестройку организма, ответные реакции которого можно охарактеризовать как проявление рациональной и нерациональной форм адаптации. Следствием этого является прогрессирование некоторых патологических процессов, в частности остеохондроза позвоночника (ОП) – самого распространенного хронического рецидивирующего заболевания у человека [1].

Пояснично-крестцовый болевой синдром (ПКБС) – одно из наиболее частых проявлений ОП, особенно у лиц трудоспособного возраста, – достиг эпидемического уровня и важного социального значения [2]. Боль в пояснично-крестцовой области разной интенсивности и длительности, наблюдаемая более чем у 80% населения развитых стран, приводит к весомым экономическим потерям [3]. Затраты на лечение данной патологии в США оцениваются более чем в 90 млрд долларов в год, в Европе – более 100 млрд [4]. Пациенты с ПКБС составляют более 50% от всех обратившихся с патологией позвоночника и более 30% от всех пациентов неврологических отделений [5].

В структуре временной нетрудоспособности неврологические проявления поясничного остеохондроза (НППО) составляют 6,86%, уступая только острым респираторным заболеваниям [6]. Занимая 2–3-е место среди причин инвалидности вследствие заболеваний нервной системы (около 17%), НППО являются самым распространенным состоянием, оказывающим значительное влияние на качество жизни [7]. По данным ГУ «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации» Министерства здравоохранения Республики Беларусь, в 2013 г. количества дней временной нетрудоспособности в графе «Неврологические проявления поясничного и грудного остеохондроза» составило 2 462 246, количество случаев – 238 776, средняя длительность одного случая – 10,31 дня.

Несмотря на разработку новых методов диагностики и лечения, сохраняется довольно высокий процент инвалидизации в данной группе пациентов. В 2013 г. в Республике Беларусь вследствие дегенеративно-дистрофических поражений поясничного отдела позвоночника установлена инвалидность 2871 больному [7]. По статистическим данным European Pain Survey, выявленным в ходе исследований 2002–2003 гг., чаще всего боль, связанная с дегенеративными изменениями, локализуется в позвоночнике [7]. Вместе с тем, по данным American Pain Society, при первичном обследовании пациентов с дорсалгиями только в малом проценте случаев выявляются следующие специфические заболевания: опухоли (0,7%), компрессионные переломы (4%), спинальные инфекции (0,01%), анкилозирующий спондилит (0,3–5%), стеноз спинномозгового канала (3%), синдром конского хвоста (как правило, вызванный массивной задней грыжей диска) (около 0,04%) [8]. Однако актуальность изучения боли в спине обусловлена не только высокой заболеваемостью данной патологией и наносимым экономическим ущербом, но и недостаточным полным пониманием этиопатогенетической и саногенетической сущности как самого дегенеративно-дистрофического процесса, так и возникающих вследствие него неврологических и ортопедических дисфункций [9].

Патоморфологической основой НППО в большинстве случаев являются грыжи межпозвонковых дисков (МПД) наряду с дисфиксационным, спондилоартрогенным и асептико-воспалительным процессами [10]. Методы компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) в 95% выявляют грыжи МПД у пациентов с ПКБС, однако полное соответствие результатов исследования неврологическим и нейрохирургическим данным по локализации и клинической значимости грыжи диска составляет 47,5% [11]. Только у 1 из 10 пациентов с рентгенологическими признаками дегенеративного поражения позвоночника имеются клинические проявления заболева-

ния [12]. Высокая степень диагностики грыж дисков с помощью нейровизуализации резко снижается при определении их клинической значимости, особенно когда вышеуказанные методы фиксируют пролапс или протрузию диска на двух и более уровнях, что требует избирательно-комбинированного применения КТ и МРТ и сопоставления с неврологическими и клиническими особенностями течения заболевания [11]. Вместе с тем выявленные на КТ и МРТ грыжи МПД могут длительное время не иметь клинических проявлений. Даже при сильнейших болях в пояснично-крестцовой области, нередко с иррадиацией в нижние конечности, ОП может находиться в стадии глубокой ремиссии или латентного течения [9]. В таких случаях визуализируемый с помощью лучевой диагностики или МРТ ОП не будет иметь клинических признаков манифестации.

По данным Ш.Ф. Эрдеса, у 85% пациентов диагностируемые патологические состояния и неврологические расстройства не коррелируют с болевым синдромом [13]. Отсутствие зависимости между выраженностью клинических проявлений и степенью морфологических изменений при ОП привело к отрицанию общей патогенетической связи этих состояний и введению терминов «неспецифическая боль в спине», «миофасциальный болевой синдром», «дорсалгия», «дорсопатия». Однако термин «дорсопатия» крайне неудачно заменяет научно обоснованный термин «остеохондроз», является дезориентирующим и допустим лишь как условный, все равно что «болезни живота» [14]. Между тем признание причинной связи ПКБС лишь с патологией позвоночника и окружающих его образований изолировало проблему, представив ее как следствие нарушений только опорно-двигательного аппарата [15]. Ревизия термина «остеохондроз позвоночника» на современном этапе упростила понимание данной нозологии, не снизив ни заболеваемость и инвалидность, ни затраты на лечение и реабилитацию. В Советском Союзе ОП выделился в самостоятельную нозологию к началу 70-х годов XX в. На Западе такого представления нет до сих пор. Имеются существенные разногласия в терминологии [16].

В связи с выходом отечественной науки из многолетней изоляции, появлением новых методов клинической и инструментальной диагностики, распространением идей мануальной терапии и внедрением унифицированной классификации болезней МКБ-10 в среде отечественных ученых появились необоснованные тенденции к ревизии учения об ОП и классификации заболеваний периферической нервной системы И.П. Антонова 1984 г. [16]. Так, в ряде публикаций нивелируется роль ОП в формировании болевого синдрома или подчеркивается его гипердиагностика. Некоторые авторы грыжу МПД характеризуют как осложнение остеохондроза, а спондилоартроз, остеофиты, спондилолистез – как отдельные независимые состояния [3, 13, 17]. Представляется некорректным заключение вертеброневрологических синдромов в раздел МКБ-10 «Заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани», учитывая патогенетические и саногенетические особенности вертеброгенной патологии. В настоящее время нет единого подхода к формулированию клинического диагноза не только за рубежом, но и в отечественной практике. Существует значительное рассогласование в диагностическом и лечебном подходах среди врачей различного профиля, занимающихся по существу одной и той же патологией [18]. Так, например, при аналогичных формах бо-

левого синдрома неврологи диагностируют вертеброгенную люмбагию, хирурги – обострение поясничного остеохондроза (ПО), нейрохирурги – грыжу диска, ревматологи – спондилогенную дорсопатию. По данным В.Н. Штока, термин «дорсопатии» (от лат. *dorsum* – спина) включает в себя не только все возможные варианты патологии позвоночника (спондилопатии), но и патологию мягких тканей спины – паравертебральных мышц, связок и т. д. Важнейшим проявлением дорсопатии являются дорсалгии – боли в области спины [19]. По происхождению выделяют вертеброгенную (спондилогенную) дорсалгию, связанную с патологией позвоночника (дегенеративного, травматического, воспалительного, неопластического и иного характера), и невертеброгенную дорсалгию, вызванную растяжением связок и мышц, миофасциальным синдромом, фибромиалгией, соматическими заболеваниями, психогенными факторами и др. В то же время на практике клинические и параклинические данные зачастую не позволяют однозначно решить вопрос, вызван ли неврологический синдром грыжей диска, спондилоартрозом или растяжением мышц и связок [20]. Многие авторы характеризуют миофасциальный болевой синдром как основную причину болей в нижней части спины [6, 21, 22], что ведет к падению уровня квалификации врачей, делает пациентов «сиротами», не имеющими профильного специалиста, способного заниматься данной проблемой, и, как следствие, ухудшает диагностику и исход лечения [18]. Все это результат отсутствия единого понимания такой нозологической единицы, как ОП [16]. «По грустной иронии судьбы в год ухода из жизни Я.Ю. Попелянского, создателя новой клинической дисциплины (вертеброневрологии), на Международной конференции в США (2003) межпозвоночный остеохондроз был официально признан главной причиной of Low Back and Neck Pain. Пятьдесят лет понадобилось конструктивной идее для ее всемирного распространения. Сколько понадобится еще времени, чтобы понять нецелесообразность "открытия велосипеда" при наличии помимо идеи уже и готового руководства по всему предмету в целом?» [23].

В нейрохирургических источниках доминирует теория механического дискогенного фактора [4]. Однако хирургическое лечение при дегенеративно-дистрофических поражениях позвоночника целесообразно менее чем у 10% пациентов, остальные 90% хорошо реагируют на консервативные мероприятия. В мире каждый год выполняется более 800 тыс. поясничных дискэктомий [7]. Оправданность оперативного вмешательства обосновывается лишь выраженностью болевого синдрома, уровнем компрессии корешка, диагностированными клиническими и невроизуализационными данными. Даже совершенствование методов диагностики, обилие хирургических методик и использование самых современных технологий не позволяют решить проблему рецидивов и неудачных результатов хирургического лечения дегенеративно-дистрофических поражений позвоночника, которые возникают в 5–50% случаев. Исследования показали, что, как правило, при боли в спине использовались относительные показания к операции: повторные эпизоды боли, выраженный болевой синдром и наличие неврологического дефицита. Ни у одного оперированного больного не было абсолютных показаний к операции: парезов конечностей и нарушения функции тазовых органов в результате полного или частичного поражения конского хвоста. Результаты операции не зависели

от длительности последнего обострения, длительности госпитализации, средней длительности обострения, частоты госпитализаций, наличия корешкового синдрома, размера межпозвоночных грыж. Таким образом, в настоящее время во всем мире, в т. ч. в России, наблюдается избыточная и часто необоснованная хирургическая активность при боли в спине [24].

Приверженность к оперативному лечению (дискэктомии, микродискэктомии и др.) при поясничных болях, дискредитация консервативной терапии, недооценка состояния пациента и как следствие неполноценность реабилитационно-восстановительного лечения ведут к хронизации болевого синдрома, неудовлетворительным результатам консервативной терапии и направлению на хирургическое лечение. Между тем при сложившемся традиционном подходе у двух пациентов с идентичным течением заболевания шанс на полноценную реабилитацию больше после оперативного лечения. Однако при консервативной терапии организм испытывает еще большую потребность в восстановительных мероприятиях, которые, несомненно, впоследствии будут более эффективными и менее затратными. Это связано с высокой частотой повторных госпитализаций в нейрохирургической стационар, оперативным лечением и повторными реабилитационными мероприятиями у пациентов после хирургического лечения.

Таков наш взгляд на актуальность проблемы ПКБС и необходимость поиска способов ее решения.

Патогенетические особенности развития клинических проявлений ПО

ОП – длительное заболевание. Его клинические проявления в течение месяцев и лет могут отсутствовать или быть совершенно стертыми, латентно протекающими. В других случаях они эпизодически манифестируют отдельными синдромами, которые сменяют друг друга в виде различной продолжительности рецидивов и ремиссий [9].

В основе ОП лежит дегенеративно-дистрофический процесс в МПД, сопровождающийся обменными нарушениями, ведущими к изменению химической структуры и физико-химических свойств основного вещества соединительной ткани. По мере прогрессирования заболевания постепенно происходит обезвоживание и уплощение мягкотного ядра и тканей фиброзного кольца, уменьшение его высоты, расслоение и образование в нем трещин, с разрушением внутренних и выбуханием наружных волокон фиброзного кольца, дегенерацией гиалиновых пластинок. В результате при распределении нагрузки и осуществлении двигательных функций МПД превращается в полуэластическую прокладку с потерей амортизационных функций и последующим прогрессированием дегенеративно-дистрофического процесса, охватывающего не только все элементы межпозвоночного хряща, но и распространяющегося на костно-связочный аппарат позвоночника [9]. Так происходит развитие патоморфологической основы заболевания – грыжи МПД, нестабильности позвоночно-двигательного сегмента (ПДС), спондилоартроза, остеофитов, псевдоспондилолистеза и др. [10]. Это приводит к нарушению анатомо-топографических взаимосвязей в позвоночном канале и большому клиническому полиморфизму ПО [25]. При анализе неврологических, рентгенологических, нейрохирургических, экспериментальных и патологоанатомических исследований прослеживается определенная патогенетическая закономерность в разви-

тии неврологического полиморфизма ОП. Соответственно этому клиническая картина заболевания основывается на двухфазном, рецидивирующем течении, проявляясь рефлекторными и компрессионными механизмами [26].

В основе рефлекторной стадии лежат прогрессирующие дистрофические изменения структуры пораженного МПД, вызывающие ирритацию обширного рецепторного поля возвратного симпатического нерва в его наружных отделах, капсуле межпозвонкового сустава, связочном аппарате и оболочках сосудисто-нервного пучка. Известны несколько механизмов такой ирритации: компрессионный, дисфиксационный (при гипермобильности позвонков и соединяющих их структур), дисциркуляторный, реактивно-воспалительный [10]. Наблюдаемое при этом рефлекторное сокращение паравертебральных мышц в области патологически измененного отдела позвоночника первоначально имеет адаптивный характер, способствуя стабилизации пораженного ПДС, его фиксации и постепенному формированию нового двигательного стереотипа с рациональным перераспределением нагрузок на непораженные диски. Новый статокинематический стереотип, однако, может оказаться порочным, если на его фоне возникают перегрузки определенных мышц, связочно-суставных и костных структур с формированием в них вторичных изменений. Между тем сегментарная импульсация из дистрофически измененного ПДС вызывает локальный и отраженный болевой синдром [9].

К рефлекторным синдромам ПО относится острая (люмбаго), подострая и хроническая боль (люмбалгия), боль в пояснице с иррадиацией в ногу (люмбоишиалгия). Боли сочетаются с рефлекторными экстравертебральными синдромами [26]:

- 1) мышечно-тоническими – абдоминалгический, многоугольного треугольника, грушевидной мышцы, тазового дна, подвздошно-поясничной мышцы, перонеальный синдром, крампи, беспокойных ног;
- 2) нейродистрофическими – крестцово-подвздошного, тазобедренного, коленного, голеностопного и стопного периартроза, кокцигодинии;
- 3) вазомоторными;
- 4) висцеральными.

При благоприятном течении заболевания (стабилизации пораженного сегмента позвоночника, патогенетическом лечении) в трещинах фиброзного кольца образуется грануляционная ткань. Постепенно наступает адаптация к перегрузкам ПДС, в связи с чем рефлекторная стадия ПО может завершиться стойкой ремиссией и даже практическим выздоровлением. Однако во многих случаях этого не происходит. Дистрофический процесс прогрессирует, способствуя проявлению и развитию второй стадии заболевания – корешковой [9].

В основе радикулярных (компрессионных) синдромов лежат патофизиологические процессы, обусловленные ирритативным и механическим воздействием на нервный корешок и сопровождающие его сосуды, оболочки спинного мозга. В этом механизме, наряду с грыжей МПД, важная роль принадлежит аутоиммунному реактивно-воспалительному и рубцово-спаечному процессам, вторичным нарушениям циркуляции в оболочках нервного корешка, спинного мозга, эпидуральной клетчатки [27]. При этом четкие реактивно-воспалительные изменения в виде отека соединительнотканых образований, окружающих пораженный МПД, развивающиеся в течение 3–4-х недель от

начала болевого синдрома, наблюдаются в 70,1–100% [9]. Следовательно, локальную и отраженную боль в зоне пораженного МПД может вызвать ирритация вовлеченных в реактивно-воспалительный процесс структур ПДС. Поэтому неудивительно, что небольшие выпячивания диска могут быть такими же болезненными, как и большие грыжи. Самым частым проявлением второй фазы является дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия (преимущественно L₅ и S₁, реже L₄). Она характеризуется болями в поясничной области с иррадиацией в ногу, выраженными симптомами «натяжения» (Ласега, Мацкевича, Кернига – Ласега, Бехтерева, Нери, посадки и др.), миотоническими реакциями – контрактурами мышц поясницы, сколиозом, положительным симптомом «звонка», выпадением рефлексов, мышечной слабостью и гипотрофией, нарушении чувствительности в дерматомах пораженных корешков [28]. К концу 3–4-й недели, при отсутствии необходимого патогенетического лечения и, прежде всего, стабилизации пораженного ПДС, стадия реактивного (асептического) воспаления переходит в фибропластическую. Появляются нежные и плотные спайки, рубцы вокруг нервного корешка, в эпидуральной клетчатке, межпозвонковых отверстиях, оболочках спинного мозга. Такой рубцово-спаечный процесс имеется не только на уровне дискорадикулярного конфликта, но и за его пределами [9]. Рубцовая ткань повышает чувствительность нервного корешка к растяжению и компрессии, способствует нарушению его питания и венозному застою. Рубцово-спаечный процесс во время операции обнаруживается у 47–70,1% пациентов с НППО, а при повторных операциях – в 100% случаев. Следует отметить низкий уровень выявления рубцово-спаечного процесса при МРТ (4,8%), КТ (3,1%), миелографии (1,3%), поэтому приоритетное значение в его диагностике имеют клинические данные [11].

Но основным и ранним проявлением ПО является болевой синдром, который представляет собой не только манифестацию локальной дегенеративно-дистрофической патологии МПД и окружающих его образований, но заболевание целостного организма, обусловленное нарушением его важнейших функциональных систем саморегуляции [9]. Как сложная, саморегулируемая система, организм человека находится в динамическом равновесии с внешней средой, а граница между болезнью и адаптивными реакциями условна и зависит как от силы и длительности воздействующего фактора, так и от психосоматического состояния. Вначале провоцирующий фактор вызывает общую неспецифическую реакцию адаптации, при повторных, длительных воздействиях ответная реакция на стресс приобретает специфичность в виде поражения отдельных органов и систем организма [9]. При ОП – это структурные и метаболические изменения в межпозвонковом хряще, сопровождающиеся нарушением белкового метаболизма и аутоиммунным процессом. Возникающий при этом болевой синдром вызывает нарушение сегментарных и надсегментарных функций центральной нервной системы, оказывает влияние на различные стороны нейрогуморальной регуляции, в т. ч. на вегетативно-сосудистые функции, холинергическую и симпатoadреналовые системы, систему «гипофиз – гипоталамус – кора надпочечников» [9]. Учитывая современные представления о стрессе, нарушения глюкокортикоидной функции коры надпочечников можно рассматривать как проявление нарушенной адаптации – «секреции избыточных или недостаточных коли-

честв адаптивных гормонов» [1]. Они играют важную роль в синтезе антител, интенсивности аллергических реакций, течения реактивно-воспалительных процессов, изменении реактивности, процессов компенсации и адаптации, а следовательно, полноценности наступающей ремиссии [29]. Поэтому ремиссию при вертеброгенной патологии следует рассматривать как сложный компенсаторно-восстановительный процесс, происходящий в различных физиологических системах. Чем глубже и выраженнее диссоциация между исчезающим болевым синдромом и корковыми, вегетативно-сосудистыми, метаболическими и иммунологическими сдвигами, тем менее стойки и продолжительны ремиссии, которые при неблагоприятном воздействии (переохлаждение, инфекция, интоксикация, физическое, эмоциональное напряжение и т. д.) могут сменяться рецидивами. Если купирование болевого синдрома сопровождается выравниванием указанных сдвигов, то ремиссии становятся более полноценными и продолжительными [9].

Таким образом, ОП и его клинические проявления развиваются в результате взаимодействия патогенетических и защитно-адаптационных реакций. Если превалируют метаболические, микроциркуляторные и аутоиммунные сапатогенетические реакции и возникает физиологическая адаптация к перегрузкам ПДС, то заболевание может находиться в стадии ремиссии или протекать латентно [9]. При ослаблении, а тем более декомпенсации трофических систем и дезадаптации к физическим нагрузкам на диск возникает клиника остеохондроза и прежде всего локальный или отраженный болевой синдром. Важнейшую роль в его развитии и формировании играет сопутствующая висцеральная патология, т. к. при этом рефлекторно формируются условия для изменения трофики мышечной ткани, появляются миофасцикулярные гипертонусы в толще скелетных мышц, образуются функциональные блокады ПДС, очаги нейроостеофиброза и триггерные зоны [30]. Ноцицептивная афферентация из патологически измененного внутреннего органа в ткани ПДС активизирует дегенеративно-дистрофический процесс в позвоночнике, что сопровождается усилением локального и отраженного болевого синдрома или его появлением при латентном течении ПО. Это создает видимости первичной патологии позвоночника. Санация соматических органов оказывает заметную положительную динамику, в то время как традиционные методы лечения вертеброгенной патологии, в т. ч. устранение функциональных блокад ПДС, приводят к иллюзии излечения. В таких случаях связь локального или отраженного болевого синдрома при ПО только с данными рентгенологического, КТ, МРТ-исследований может оказаться ошибочной, а остеохондрозу отводится роль дополнительного очага, формирующего доминанту [9].

Клинико-патогенетические особенности отраженного висцеро-вертебрального болевого синдрома

Отраженная боль – это болевые ощущения в периферических областях при патологических процессах в глубоко расположенных тканях или внутренних органах [31]. Основное значение в механизме возникновения отраженных болевых синдромов придается раздражению интерорецепторов висцеральных образований. При этом довольно часто наблюдается целый спектр отраженных вегетативных и соматических синдромов – от ярко выраженных до обнаруживаемых лишь с помощью специальных методов [32].

Локальная мышечно-тоническая реакция скелетной мускулатуры при острой и хронической висцеральной патологии также реализуется через механизмы сегментарной регуляции мышечного тонуса и имеет патогенетические параллели с дефансом мышц спины в рамках мышечно-тонического синдрома вертеброгенного происхождения [33]. Висцеральная боль является признаком многих заболеваний, но клинических исследований и экспертов в этой области очень мало [34]. Из-за вовлечения вегетативной нервной системы и наличия рефлекторно отраженного ирритативного компонента клиника висцеральной боли часто изменчива и труднодиагностируема [35]. Врачи разных специальностей имеют неоднородные подходы к лечению висцеральной боли, поэтому ее менеджмент остается неудовлетворительным [36]. Связь висцеральной патологии с вертеброгенными пояснично-крестцовыми болями, так же как ирритация вертеброгенной боли в висцеральный орган, определяется анатомо-физиологическими особенностями вегетативной и соматической иннервации тканей позвоночного канала и внутренних органов [30]. Она осуществляется через торако-люмбальное симпатическое ядро в боковых рогах спинного мозга (С8–L3). Отростки клеток этого ядра после деления их от передних корешков в виде белых соединительных ветвей направляются к узлам пограничного симпатического ствола, паравертебральным ганглиям, а постганглионарные – серые соединительные ветви присоединяются к спинальным периферическим нервам, в составе которых – к мышцам, сосудам, коже и висцеральным органам. Афферентация от висцеральных органов на дерматомно-миотомно-склеротомные образования осуществляется через межпозвоночные ганглии, от клеток которых начинаются как висцеральные, так и соматические нервы. А т. к. каждый сегмент заднего рога спинного мозга синхронно соответствует определенному дерматому, миотому и внутреннему органу, болевая чувствительность которого также проводится через задний рог, то при висцеральной патологии в соответствующих дерматоммах происходит проецирование боли [9]. Эти отраженные боли можно объяснить состоянием перевозбуждения сегментов заднего рога, куда поступают ноцицептивные импульсы из внутренних органов. Поэтому боли во внутреннем органе могут не ощущаться, а ноцицептивная афферентация из перевозбужденного заднего рога продолжает проецироваться в иннервируемый им дерматом [33]. Сохраняя свой сегментарный акцент, реперкуSSIONный болевой синдром, как правило, распространяется и на область иннервации соседних сегментов, а в ряде случаев переходит в более слабой степени на другую сторону [37]. Развитие отраженного синдрома возникает особенно в тех случаях, когда ирритация из пораженного внутреннего органа встречается на своем пути ткани, предрасположенные к патологическим процессам в силу перенесенных ранее заболеваний. Таким путем могут создаваться новые очаги, поддерживающие болевой синдром [38]. Сформированная детерминантная система осуществляется, даже если функция висцерального органа нормализовалась. Возникшая в таких случаях патологическая детерминанта создает афферентно-ложную модель пораженного внутреннего органа за счет циркуляции импульсов в системе миофасцикулярного гипертонуса – сегментарного аппарата спинного мозга – супраспинальных структур (лимбическая система) [9]. Висцеральные афференты крупномасштабно конвергируют с нейронами I и V пластинки, которые получают

информацию как о соматической иннервации поверхностных и глубоких тканей, так и о висцеральных органах [36]. По мере продолжительности и степени выраженности висцеральной патологии возникающая детерминантная система будет постоянно подкрепляться, а под влиянием интерорецептивной импульсации происходит активизация остеохондроза, и между двумя заболеваниями устанавливается патогенетическая связь [9].

Таким образом, общность вегетативной и соматической иннервации висцеральных органов с МПД и капсульно-связочным аппаратом позвоночника объясняет возможность ошибочной адресации болевых импульсов при висцеро-вертебральном болевом синдроме ОП в пояснично-крестцовую область и нижние конечности (при актуальной патологии внутренних органов); при активизирующемся ОП – в органы брюшной полости и малого таза, переднюю брюшную стенку и промежность [9].

В работах ряда авторов довольно четко представлена вероятная анатомо-топографическая локализация отраженной боли при патологии внутренних органов (зоны Геда – Захарьина) [39–41]. Так, при язвенной болезни желудка и хроническом аппендиците наблюдаются боли в пояснице справа, при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки – слева, при генитальной патологии – на стороне поражения и составляют 80%, при хронических колитах – слева, 89%, при поражении почек – идущие из глубины, иррадиирующие в паховую область [35, 42, 43]. Аневризма брюшного отдела аорты сопровождается болью в поясничной области, чаще ночью, в покое, может распространяться на переднюю и боковую поверхность живота, частота при аутопсии составляет 1–3% [13]. Хронический простатит сопровождается ПКБС в 92,5% случаев, часто с иррадиацией в нижние конечности и промежность. Отраженные боли усиливаются при обострении заболевания висцерального органа. При генитальной патологии и колитах паравертебральная болезненность отмечается на уровне L₄–L₅ и L₅–S₁ (при прерывистой перкуссии), а также в области крестца с иррадиацией в пораженный орган [44]. При глубокой пальпации брюшной стенки в области пораженного органа отмечается повышение кожной температуры на 1–2° С [43]. Паравертебральная новокаиновая блокада купирует или уменьшает болевые ощущения в пораженном висцеральном органе [1]. У больных с остаточными гинекологическими заболеваниями возникает синдром тазового дна, нередко с одновременным спазмом грушевидной мышцы и компрессией седалищного нерва, через которую он проходит. В таких случаях выявляется резкая болезненность при пальпации в паховой складке или над нею, напряжение мышц живота, иррадиация боли по задненаружной поверхности ягодицы, бедра [9].

Снижение функции детрузора мочевого пузыря сопровождается упорными болями в пояснице, области гипогастрии, уретры, промежности, мошонке. Боли появляются при хождении, во время работы, но дизурические расстройства не сопровождаются воспалительным процессом мочевого пузыря. Причиной таких дисфункций является ПО. При этом переход латентного остеохондроза в стадию клинических проявлений рассматривается как процесс, происходящий под влиянием дополнительных экстеро-проприо-интерорецептивных импульсов: травм, гормональных изменений, инфекций, висцеральной патологии [14]. У таких пациентов вертеброгенная люмбалгия, люмбоишиалгия или радикулопатия чаще всего являются следствием отраженных висцеральных болей,

имеющих преимущественно вегетативную окраску и эмоциональный (ломающий, мозжащий и т. д.) характер, зачастую усиливаясь по ночам – суточная зависимость, к перемене погоды (метеочувствительность, сезонность), под влиянием эмоциональных факторов и изменений пищевого рациона [45]. Проявлениями висцеро-вертебрального болевого синдрома могут быть контралатеральный сколиоз, гомолатеральное напряжение брюшных мышц с асимметрией брюшных рефлексов, характерные псевдордикулярные боли по сегменту, гиперестезия в зонах Геда – Захарьина, функциональное блокирование соответствующего позвоночно-двигательного сегмента. Подобные отраженные висцеральные синдромы наблюдаются не только в нижнем, но и верхнем квадранте тела [14, 37, 39, 45, 46]. Их топография в основном соответствует проекции пораженного органа, но в результате реперкуссионных механизмов они могут локализоваться и на значительном расстоянии от него [39, 45].

У половины пациентов с ПО отмечается затруднение дыхания (одышка, чувство нехватки воздуха, скованность, сдавленность в грудной клетке, покашливание). При исследовании функции внешнего дыхания наблюдается снижение жизненной емкости и максимальной вентиляции легких (А.В. Солодкова, 1989). Нередко отмечается снижение сердечного индекса, ударного объема сердца, минутного объема кровотока, уменьшение потребления кислорода на единицу массы тела. У мужчин снижается уровень тестостерона и эстрадиола в крови и повышается уровень фолликулостимулирующего гормона [1]. Длительное течение заболевания провоцирует психологические, эмоциональные, поведенческие нарушения и как следствие – неадекватный психоэмоциональный ответ на болевые раздражители. Такие дисфункции чаще проявляются тревожными и депрессивными расстройствами [47, 48]. Санация соматических органов у данных пациентов оказывает заметную положительную динамику, а традиционные методы лечения не дают должного эффекта [9]. Между тем четкие патогенетические, дифференциально-диагностические признаки отраженного висцеро-вертебрального болевого синдрома и его купирования не сформулированы. Поэтому в клинической практике возникают определенные трудности при дифференциации болей вертеброгенного и отраженного висцеро-вертебрального генеза, а ошибочная диагностика приводит к неадекватному лечению и даже необоснованным хирургическим вмешательствам [9].

В мировой литературе, затрагивающей проблему болей в нижней части спины (дорсалгий, дорсопатий), висцеральной патологии как фактору, способствующему проявлению отраженного болевого синдрома, отводится не более 2–3%, его относят к болям невертеброгенного, вторичного, симптоматического или специфического характера. При этом не указываются особенности формирования и течения таких болей [29, 49, 50]. В повседневной практике врач-невролог часто работает с пациентами, у которых в момент обследования неврологические проявления ОП отсутствуют (латентное течение, ремиссия), а отраженная висцеральная боль, имитируя клинику вертеброгенной люмбалгии, люмбоишиалгии или радикулопатии, становится источником диагностических ошибок [9]. В таких случаях, не уделяя достаточного внимания особенностям проявления и течения заболевания, в диагностике ПКБС отдается предпочтение данным нейровизуализации (рентгенографии, КТ или МРТ), что приводит к снижению роли полноценного клинического обследования пациентов [51].

Проведенное А.П. Жарковым исследование показало, что из 678 пациентов лишь 19% были клинически обследованы врачом, остальные 81% направлены на рентгенографию и КТ на основании жалоб на поясничные боли [51]. Более того, ограничивают кругозор врача и международные стандарты, согласно которым если у пациента с болью в нижней части спины не выявляются «знаки угрозы» («red flag») либо корешковые боли, то нет необходимости (!) проводить лабораторно-инструментальные методы обследования или направлять на консультацию к узким специалистам [13]. Исследование по выявлению частоты и характера болей в нижней части спины, проведенное Институтом ревматологии РАМН, также показало, что таким пациентам чаще назначаются методы нейровизуализации – спондилография (88%), МРТ (41,3%), КТ (11,7%), при этом ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов проведено у 11,7% пациентов, анализ крови – у 41,3%, другие методы исследования патологии внутренних органов не проводились [52]. Несмотря на скудность диагностики висцеральной патологии, в 7,4% случаев выявлена инфекция мочевыводящих путей и в 3,1% – другая патология мочеполовой системы и органов желудочно-кишечного тракта. Между тем разработанные на основе доказательной медицины клинические рекомендации по ведению пациентов с болью в нижней части спины, сфокусированные на «знаках угрозы», применимы лишь в 1–5% случаев, и поэтому только (!) при подозрении на наличие одного из опасных состояний врач должен назначить дополнительное обследование и направить пациента к соответствующему специалисту. Согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению острой неспецифической боли в нижней части спины, в случае отсутствия «знаков угрозы» обследование пациента может быть отсрочено по крайней мере на 4–6 нед. (!), которые обычно необходимы для купирования боли [12, 53, 54]. Поэтому врачи – терапевты, хирурги, гинекологи, онкологи при работе с пациентом чаще обращают внимание на классическое течение висцеральной патологии. Болевой синдром в поясничной области они связывают только с патологией позвоночника и мышечно-связочного аппарата (чаще с ОП, блокированием ПДС или миофасциальным синдромом), а выявленные в ходе исследования изменения со стороны внутренних органов трактуют как несущественные или не являющиеся возможной причиной ПКБС.

Таким образом, в мировой литературе имеются разноречивые мнения по интерпретации методов нейровизуализации (МРТ, КТ, рентгенография) в диагностике локального и отраженного болевого синдрома при ПО, а сам диагностический процесс продолжает оставаться не вполне совершенным. В связи с этим можно констатировать неудовлетворительное современное состояние проблемы ПКБС остеохондроза, приводящее к снижению роли полноценного клинического обследования пациентов, частым диагностическим ошибкам, продолжительному и безуспешному лечению, необоснованным оперативным вмешательствам, а порой и летальным исходам [55]. Поэтому понимание любой патологии в отрыве от целостного организма является не чем иным, как вершиной псевдонаучной глупости (Люис Кун). В этом актуальность и практическая значимость исследований, направленных на выявление и патогенетическое обоснование роли патологии внутренних органов в формировании и проявлении локального и отраженного болевого синдрома ПО, рассматриваемого с позиции заболевания целостного организма и его важнейших функциональных систем саморегуляции.

Дифференцированная терапия при ПКБС

В результате проведенного нами исследования выделены наиболее информативные признаки отраженного висцеро-verteбрального болевого синдрома при ПО, вызывающие необходимость его патогенетической конкретизации и терапевтической коррекции.

По нашему мнению, при назначении дифференцированной терапии при ПКБС необходимо учитывать важные особенности.

1. Отсутствие клинических признаков манифестации ПО (латентное течение или ремиссия) и наличие проявлений подтвержденной актуальной висцеральной патологии.
2. Выявление диссоциации между выраженностью ПКБС и незначительными (или отсутствующими) признаками манифестации ПО на фоне актуальной висцеральной патологии.
3. Наличие признаков клинической манифестации как ПО, так и висцеральной патологии.
4. Наличие клинических признаков манифестации ПО и отсутствие актуальной висцеральной патологии.

К главным принципам терапии вертеброгенного ПКБС относятся стабилизация пораженного сегмента позвоночника и исключение статико-динамических нагрузок в стадии прогрессирования заболевания, комплексность и фазовость воздействия на вертебральные и экстравертебральные патологические процессы.

Лечение болей заключается прежде всего в устранении причин и механизмов их возникновения. Так, наиболее эффективными при вертеброгенной патологии являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). При системном применении предпочтительней короткое курсовое лечение, нежели систематическое использование, из-за риска развития нежелательных явлений. При легком течении заболевания приемлемы местные формы НПВП.

Если в формировании болевого синдрома доказано участие отраженной висцеральной афферентации, то назначение стандартного лечения вертеброгенного ПКБС является ошибочным, т. к. не будут устранены основные патологические доминанты, а на фоне продолжающегося патологического процесса в висцеральном органе могут возникнуть функциональные патобиомеханические нарушения, снижающие эффект проводимого лечения.

Учитывая патогенетическую направленность, для повышения эффективности терапевтических мероприятий следует признать обоснованным дифференцированное назначение лечебных медикаментозных блокад. Этот метод нормализует афферентные потоки на сегментарном уровне, что приводит к восстановлению физиологической рефлекторной деятельности на всех вышестоящих уровнях центральной нервной системы.

Таким образом, проблема лечения пациентов с ПКБС, так же как и его диагностика, остается актуальной и требует проведения дальнейших исследований.

Литература

1. Дривотинов Б.В., Гаманович А.И. Проблема висцеро-verteбральных болевых синдромов при поясничном остеохондрозе // Медицинские новости. 2014. № 10. С. 41–45 [Drivotinov B.V., Gamanovich A.I. Problema viscerov-vertebral'nyh bolevyh sindromov pri pojasnichnom osteohondroze // Medicinskie novosti. 2014. № 10. S. 41–45 (in Russian)].
2. Смычек В.Б., Хулуп Г.Я., Милькаманович В.К. Медико-социальная экспертиза и реабилитация // Минск: Юнипак. 2005. С. 420 [Smychek V.B., Hulup G.Ja., Mil'kamanovich V.K. Mediko-social'naja jekspertiza i reabilitacija // Minsk: Junipak. 2005. S. 420 (in Russian)].

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

Диабетическая нейропатия: разнообразие клинических форм (лекция)

Профессор С.В. Котов, профессор И.Г. Рудакова, д.м.н. Е.В. Исакова, к.м.н. Т.В. Волченкова

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

РЕЗЮМЕ

Диабетическая нейропатия занимает одно из первых мест среди осложнений сахарного диабета наряду с нефропатией и ретинопатией. Клинические проявления нейропатии приводят к ограничению работоспособности, социальной дезадаптации больных, резко снижают качество жизни. Частота поражения периферической нервной системы среди больных сахарным диабетом достигает 20–40% и зависит от возраста больного, длительности заболевания, выраженности нарушения углеводного обмена. Однако прямая зависимость поражения нервной системы от уровня гликемии прослеживается не всегда. Даже на фоне компенсации углеводных нарушений повреждение нервной системы может быть крайне глубоким. Поражение вегетативной нервной системы является предиктором неблагоприятного прогноза, что обуславливает важность как можно более ранней диагностики. Настороженность врачей в отношении автономной нейропатии позволяет назначить патогенетическую терапию на ранних сроках заболевания и тем самым предотвратить тяжелые, часто фатальные осложнения. Проявления автономной нейропатии весьма вариабельны, в зависимости от преобладания определенных симптомов различают сердечно-сосудистую, респираторную, урогенитальную, гастроинтестинальную, судомоторную и другие формы, характеризующиеся нарушением функций отдельных органов и систем как изолированно, так и в разнообразных вариантах. Сердечно-сосудистая нейропатия играет ключевую роль в клинике и прогнозе заболевания как важнейший неблагоприятный фактор.

Ключевые слова: автономная нейропатия, сахарный диабет, клинические проявления, зрительная нейропатия, краниальная нейропатия, туннельные нейропатии.

Для цитирования: Котов С.В., Рудакова И.Г. Исакова Е.В., Волченкова Т.В. Диабетическая нейропатия: разнообразие клинических форм (лекция) // РМЖ. 2017. № 11. С. 822–830.

ABSTRACT

Diabetic neuropathy: a variety of clinical forms (lecture)

Kotov S.V., Rudakova I.G., Isakova E.V., Volchenkova T.V.

Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirskiy

Diabetic neuropathy takes one of the first places among complications of diabetes mellitus along with nephropathy and retinopathy. Clinical manifestations of neuropathy lead to a limitation of work capacity, social disadaptation of patients, drastically reduce the quality of life. The incidence of peripheral nervous system damage among patients with diabetes mellitus reaches 20–40% and depends on the patient's age, duration of the disease, and the severity of the violation of carbohydrate metabolism. However, the direct dependence of damage to the nervous system on the level of glycemia is not always observed. Even with the compensation for carbohydrate disorders, damage to the nervous system can be extremely deep. The damage of the autonomic nervous system is a predictor of an unfavorable prognosis, which determines the importance of an early diagnosis. Alertness of physicians towards autonomic neuropathy allows to administer the pathogenetic therapy in the early stages of the disease and thereby to prevent severe, often fatal complications. The manifestations of autonomic neuropathy are variable. Depending on the prevalence of certain symptoms the cardiovascular, respiratory, urogenital, gastrointestinal, sudomotor and other forms are distinguished, with disturbances in the functions of individual organs and systems both in isolation and in various combinations. Cardiovascular neuropathy plays a key role in the clinic and disease prognosis, as the most important adverse factor.

Key words: autonomic neuropathy, diabetes mellitus, clinical manifestations, visual neuropathy, cranial neuropathy, tunnel neuropathies.

For citation: Kotov S.V., Rudakova I.G., Isakova E.V., Volchenkova T.V. Diabetic neuropathy: a variety of clinical forms (lecture) // RMJ. 2017. № 11. P. 822–830.

Диабетическая автономная (висцеральная, или вегетативная) нейропатия

Диабетическая автономная (висцеральная, или вегетативная) нейропатия (ДАН) обусловлена поражением центрального и/или периферического отделов вегетативной нервной системы (ВНС), во многом определяет течение заболевания и структуру смертности при сахарном диабете (СД). Частота ее развития достигает 40%, а при длительности СД более 10 лет превышает 65%.

Вегетативные нарушения, возникающие при ДАН, разделяются на органоспецифические и системные. В пределах этих групп можно выделить разнообразные клинические формы ДАН, которые могут проявляться как изолированно, так и в различных комбинациях (табл. 1).

Симпаталгия

Одним из проявлений ДАН, обусловленных нарушением симпатической иннервации и адаптации к боли, является симпаталгия – постоянная составляющая симптоматики различных форм периферической диабетической нейропатии. Достаточно характерные жгучие, разлитые, трудно локализуемые, упорные боли, как правило, занимают центральное место среди жалоб и являются одной из основных причин обездвижения и инвалидизации больных СД.

Сердечно-сосудистые проявления

Сердечно-сосудистые проявления ДАН включают монотонную тахикардию, ортостатическую гипотензию, безболевые инфаркты миокарда, внезапную смерть. Самыми ранними клиническими симптомами сердечно-со-

судистой нейропатии являются отсутствие нормальной ночной брадикардии и потеря дыхательной аритмии, что является признаком поражения вагуса. В дальнейшем развивается симпатическая денервация кардиоваскулярных рефлексов, что вызывает плохую переносимость физических нагрузок. Возможно, из-за гиперчувствительности сердца к циркулирующим катехоламинам развиваются тахиаритмия и неожиданная смерть. Гиперчувствительность сердца также предрасполагает к безболезненному инфаркту миокарда.

Сердечно-сосудистая нейропатия является независимым фактором риска повышенной смертности. Смертность у больных с автономной сердечно-сосудистой нейропатией достигает 25% в ближайшие 5 лет после ее обнаружения. Кроме того, неблагоприятный прогноз может быть обусловлен тем, что у больных с автономной нейропатией, как правило, имеются и другие осложнения СД, повышающие смертность, например безболевой инфаркт миокарда или увеличенный интервал Q–T. В целом, кроме тщательного контроля гликемии, у больных СД нет других

эффективных средств профилактики сердечно-сосудистой автономной нейропатии.

Монотонная тахикардия – частый симптом при СД. В происхождении подобных расстройств основное значение имеет нейропатия парасимпатических нервов, исходящих из системы блуждающего нерва и оказывающих замедляющее воздействие на сердечный ритм. При этом нарушении обычные физиологические воздействия, такие как перемена положения тела, физическая нагрузка, отдых, сон, практически не влияют на частоту пульса, что приводит к быстрому функциональному истощению сердечной мышцы и развитию вторичных сердечно-сосудистых нарушений. Для лечения монотонной тахикардии используют кардиоселективные бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, препараты калия и магния.

Ортостатическая гипотония проявляется снижением показателей артериального давления (АД) на 20–30 мм рт. ст. и более при переходе из горизонтального в вертикальное положение вследствие симпатической эфферентной денервации гладких мышц стенок артерий внутренних органов и конечностей. У больных с тяжелой автономной нейропатией при вставании недостаточно увеличиваются ЧСС и уровень норадреналина в плазме, что вызывает ортостатическую гипотонию.

Клинически явная ортостатическая гипотония является довольно поздно. Больные предъявляют жалобы на эпизоды потемнения в глазах, нечеткость зрения, дурноту, общую слабость, возникающие при принятии вертикального положения. В ряде случаев выраженность ортостатических проявлений вынуждает больных неделями находиться в постели, особенно при неадекватной терапии гипотензивными препаратами или другими провоцирующими гипотонию лекарственными средствами (например, трициклическими антидепрессантами, препаратами фенотиазинового ряда, нитратами).

Два дополнительных фактора могут усугублять гипотонию у больных с автономной нейропатией: 1) прием пищи драматически снижает АД у больных с первичной автономной недостаточностью и провоцирует ортостатическую гипотонию; 2) инсулин снижает АД только у больных с автономной нейропатией. При этом у некоторых больных эти особенности могут быть весьма выраженными и значительно снижать качество жизни.

Лечение ортостатической гипотонии состоит из 2-х компонентов – нефармакологического и фармакологического.

Нефармакологическое лечение включает следующие меры.

- Обучение больного навыкам не стоять неподвижно и не вставать быстро. Нужно объяснить, что ортостатические симптомы более выражены в утренние часы, после еды, если руки поднимаются выше положения сердца, а также в жару.

- Рекомендовать повышенное потребление соли. У больных с автономной нейропатией может быть нарушен механизм реабсорбции натрия, что можно компенсировать увеличенным потреблением соли.

- Избегать усиления диуреза в положении лежа. У больных с относительной гиповодемией повышен ночной диурез, что ухудшает проявления ортостатической гипотонии по утрам. Ночной диурез можно снизить, если спать с приподнятым головным концом кровати.

- Снизить объем венозного русла. В течение дня больным рекомендуется носить длинные эластические носки

Таблица 1. Классификация ДАН

Форма ДАН	Проявления
Сердечно-сосудистая нейропатия	<ul style="list-style-type: none"> • Синусовая тахикардия в покое без синусовой аритмии (фиксированная ЧСС, монотонная тахикардия) • Плохая переносимость физических нагрузок • Безболевая ишемия миокарда (безболевой инфаркт) • Ортостатическая гипотония • Внезапная остановка сердца (вегетативная денервация), неожиданная смерть
Респираторная нейропатия	<ul style="list-style-type: none"> • Апноэ во сне • Нарушение реакции бронхов на холодный воздух • Нарушение кашлевого рефлекса
Судомоторная нейропатия (нарушение работы потовых желез)	<ul style="list-style-type: none"> • Гипергидроз или ангидроз (диффузный, локализованный – конечностей, лица) • Ночная потливость, не связанная с гипогликемией • Нарушение терморегуляции (непереносимость жары) • «Вкусная» потливость как реакция на определенные продукты
Урогенитальная нейропатия	<ul style="list-style-type: none"> • Диабетическая цистопатия (атония мочевого пузыря, гипо- или гиперрефлексия детрузора) • Эректильная дисфункция • Нарушение эякуляции (ретроградная с бесплодием) • Диспареуния, сухость слизистой влагалища
Гастроинтестинальная нейропатия	<ul style="list-style-type: none"> • Дискинезия пищевода • Нарушение моторики желудка (гастропарез, пилороспазм) • Нарушение моторики кишечника (диарея, запоры, недержание кала) • Диабетическая холецистопатия (атония, гипомоторная дискинезия желчного пузыря) • Аноректальная дисфункция (недержание кала)
Нейропатия мозгового слоя надпочечников	Потеря предвестников гипогликемии
Нарушение зрачковых реакций	<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшение диаметра зрачка • Снижение или исчезновение спонтанных осцилляций зрачка • Замедление реакции зрачка на свет • Нарушение сумеречного зрения
Нарушение симпатической иннервации	Симпаталгия

или чулки, плотно сдавливающие поверхностные вены ног. Из-за диабетической нейропатии не каждый больной диабетом может это применить. Поскольку наибольшее скопление венозной крови отмечается в нижней части живота, то можно использовать плотные брюшные бандажи, может быть, даже в первую очередь.

- Перед сном плотные эластические носки или чулки следует снимать (в положении лежа), в противном случае стимулируются ночной диурез и гипертензия.

- Провоцирующим ортостатические расстройства действием обладают факторы, повышающие внутригрудное и внутрибрюшное давление (натуживание при запорах, подъем тяжестей, изометрические нагрузки), перегревание, алкоголь, малоподвижный образ жизни, постельный режим – всего этого следует избегать.

Фармакологическое лечение может быть добавлено к нефармакологическим мерам, если последние оказываются недостаточно эффективными. При этом следует иметь в виду, что целью лечения является не нормализация АД, а только устранение симптомов ортостатической гипотонии. К таким препаратам относятся кортикостероид флудкортизон с выраженной минералокортикоидной и глюкокортикоидной активностью, а также альфа-адреномиметик мидодрин.

Лечение флудкортизона ацетатом (в виде таблеток, 100 мкг) начинают обычно с небольшой дозы, 100 мкг/сут, постепенно повышая до 200 мкг/сут при необходимости. Небольшая прибавка в весе и пастозность голеней на фоне этого лечения – не повод для отмены или снижения дозы препарата. Параллельно могут развиваться и угрожающие здоровью побочные эффекты в виде гипокалиемии, гипертензии в положении лежа или отека легких, что требует тщательного наблюдения за больными, получающими минералокортикоиды. Минералокортикоиды неэффективны, если больной не потребляет повышенного количества соли – до 2 г/сут – с основными приемами пищи. Также следует заметить, что в инструкции к препарату показание «ортостатическая гипотония» не указано.

Ранее применявшийся для лечения альфа-адреномиметик мидодрин в настоящее время недоступен.

Внезапная смерть – наиболее драматичное проявление ДАН. Ее причинами могут стать нарушениями сердечного ритма, безболевой инфаркт миокарда, апноэ во сне.

Объективная диагностика сердечно-сосудистых проявлений диабетической нейропатии основана на выявлении парасимпатической или симпатической вегетативной недостаточности в кардиоваскулярной системе. Диагноз кардиоваскулярной автономной нейропатии можно поставить на основании легко проводимых простых и достаточно информативных тестов (табл. 2). Следует заметить, что какой-либо один из описанных в таблице тестов не позволяет надежно диагностировать автономную сердечно-сосудистую нейропатию, но в комплексе они дают достаточно точную оценку.

Наиболее надежным критерием является циркадный индекс (ЦИ), вычисляемый на основе данных холтеровского мониторирования ЭКГ. У здоровых лиц от 3-х лет и старше значение ЦИ не имеет существенных возрастно-половых различий и составляет 1,24–1,44 (нормальный циркадный профиль ЧСС). Признаки вегетативной денервации возникают при ЦИ <1,2, усиление чувствительности ритма сердца к симпатическим влияниям – при ЦИ >1,47. У больных СД с тотальной вегетопатией разница между

дневной и ночной ЧСС значительно снижается, что отражает пониженный ЦИ, например до 1,12. У больных с изолированным поражением парасимпатического звена регуляции также отмечается значительное снижение ЦИ, который в еще большей степени понижается при прогрессировании поражения вплоть до полной вегетативной блокады.

Тест «глубокое дыхание», проба Вальсальвы, тест «R-R 30–15» предназначены для оценки состояния парасимпатического отдела, ортостатическая проба (тест Шеллонга), проба с изометрической нагрузкой – для оценки симпатического отдела ВНС. Для оценки показателей тестирования используют шкалу, в которой нормальные значения равны 0 баллов, промежуточные – 1 баллу, патологиче-

Таблица 2. Исследование автономных сердечно-сосудистых функций

Тип исследования	Показатели
Циркадный индекс (ЦИ)	Вычисляется на основе данных холтеровского мониторирования ЭКГ. Оцениваются: среднесуточные параметры ЧСС; средние значения дневной и ночной ЧСС; вычисляется разница между дневным и ночным значениями R-R интервалов; ЦИ – отношение средней дневной и ночной ЧСС (норма 1,24–1,44)
Ортостатическая проба (тест Шеллонга, основан на повышении тонуса симпатического отдела ВНС при переходе из горизонтального положения в вертикальное, что предотвращает падение АД за счет вазоконстрикции)	<ul style="list-style-type: none"> • Измерить пульс (ЧСС) и АД после нахождения больного в течение 10 мин в горизонтальном положении, а затем через 3 мин – в положении стоя • Высчитать разницу измеренных параметров лежа/стоя • Нормальная реакция: систолическое АД –15 до 0 мм рт. ст., диастолическое АД –5 до 5 мм рт.ст., ЧСС 0–20 уд./мин
Тест «глубокое дыхание», в котором вычисляют коэффициент синусовой аритмии (КСА)	<ul style="list-style-type: none"> • Больной должен глубоко дышать (6 вдохов в минуту) во время непрерывного мониторирования ЧСС • Измеряется самый длинный R-R интервал во время выдоха (R-Rввд) и самый короткий R-R интервал во время вдоха (R-Rвдох) • Высчитывается средняя по 6 дыхательным циклам: $КСА = R-R_{ввд} / R-R_{вдох}$ • Норма $\geq 1,2$
Проба Вальсальвы (основана на повышении симпатического тонуса во время форсированного выдоха с последующей компенсаторной брадикардией в период отдыха)	<ul style="list-style-type: none"> • Используется 6–12 мл шприц, соединенный с тонометром • Больной через шприц нагнетает в тонометре давление 40 мм рт. ст. в течение 15 с, и в это время измеряется ЧСС. Эту процедуру повторяют 3 раза. При этом следует следить, чтобы давление нагнеталось легкими, а не ртом • Измеряют самый короткий R-R интервал в период напряжения (R-Rнапр) и самый длинный R-R интервал в период отдыха (R-Rотд) • Коэффициент Вальсальвы = $R-R_{отд} / R-R_{напр}$ • В норме коэффициент Вальсальвы $\geq 1,4$
Тест «R-R 30–15» (основан на повышении симпатического тонуса с учащением сердечных сокращений при вставании с последующим его урежением)	Производится вычисление отношения кардиоинтервала R-R на 30-м сердечном сокращении к кардиоинтервалу R-R на 15-м сердечном сокращении с момента начала вставания в ортостатической пробе
Проба с изометрической нагрузкой (основана на повышении тонуса симпатического отдела ВНС в ответ на физическую нагрузку)	Больному измеряют АД и максимальное значение показателей динамометра для руки, после чего больной в положении сидя в течение 3 мин удерживает 30% максимального значения динамометра. АД измеряется на 3-й минуте теста

ские – 2 баллам (табл. 3). Суммарный балл оценки по 5 стандартным тестам может колебаться от 0 до 10 баллов. ДАН диагностируется при значении выше 5 баллов.

Желудочно-кишечные проявления

Желудочно-кишечные расстройства, обусловленные ДАН, проявляются дисфункцией различных отделов ЖКТ – моторики, секреторной деятельности и абсорбции.

Нарушение моторики пищевода при детальном обследовании выявляются у 75% больных СД. Моторная дисфункция проявляется в нарушении перистальтической активности с двойными и тройными пиками сокращения или другими нарушениями перистальтики, а также в слабости нижних отделов сфинктера пищевода. Дисфункция пищевода настолько характерна для автономной нейропатии, что ее отсутствие у больного с гастроинтестинальными нарушениями служит поводом для поиска других, кроме СД, причин нарушения функции кишечника. Нарушения моторики пищевода проявляются дисфагией, неприятными ощущениями за грудиной и жжением в области сердца. Хотя у ряда больных дисфункция пищевода бывает бессимптомной и выявляется только инструментально. При дисфункции пищевода особую осторожность нужно проявлять при назначении бисфосфонатов (используемых в лечении остеопороза), т. к., задерживаясь в пищеводе, они вызывают изъязвление, перфорацию, кровотечение пищевода и медиастинит.

Диабетический гастропарез обнаруживают у 25% больных диабетом. Задержка опорожнения желудка (гастропарез) вызывает тошноту, рвоту, раннее насыщение, вздутие живота после еды, боли в эпигастрии и анорексию. Задержка всасывания пищи создает проблемы в подборе сахароснижающей терапии, поскольку сопровождается непрогнозируемым повышением или снижением гликемии.

С внедрением электрогастрографии удалось установить, что при диабетической гастропатии наблюдаются аритмия, тахикардия, брадикардия, пилороспазм и гипомоторика. Органические поражения проявляются гастропарезом, антральной дилатацией и обструкцией, образованием язв, воспалением и формированием безоара (инородного тела в желудке).

Верификацию гастроинтестинальных симптомов, отражающих поражение верхних отделов ЖКТ, проводят с по-

мощью инструментальной оценки пассажа жидкости. Тесной корреляции между объективными данными и субъективными симптомами не наблюдается, особенно если они выражены умеренно. При этом следует проводить дифференциальную диагностику с язвой желудка или двенадцатиперстной кишки, а также раком желудка.

В случае гастроинтестинальной автономной нейропатии следует избегать диеты с повышенным содержанием пищевых волокон, поскольку они задерживают опорожнение желудка и приводят к образованию плотных каменистых пищевых масс в желудке (безоаров).

При гастропарезе эффективны антагонисты дофамина, метоклопрамид (10–30 мг за 1 час до еды и перед сном) или домперидон (20–40 мг за 1 час до еды и перед сном), причем у последнего меньше побочных эффектов и его можно назначать при непереносимости метоклопрамида. Показаниями для назначения этих групп препаратов служит комплекс диспепсических симптомов, вызванных:

- замедленным опорожнением желудка;
- желудочно-пищеводным рефлюксом;
- эзофагитом (чувство переполнения в эпигастрии, ощущение вздутия живота, боль в верхней части живота, отрыжка, метеоризм, тошнота, рвота, изжога);
- тошнотой и рвотой функционального, органического, инфекционного происхождения, вызванными лекарственной терапией или нарушением диеты.

Положительное действие эритромицина при гастропарезе связано с тем, что он активирует рецепторы мотилина, восстанавливая в той или иной степени перистальтику желудка. Он назначается в дозе 250 мг за полчаса до еды.

В рефрактерных к лекарственной терапии случаях гастропареза применяют электростимуляцию желудка – имплантируют лапароскопически или лапаротомически электрический стимулятор в серозную оболочку желудка. Управляют им дистанционно, подбирая такой режим стимуляции, который устраняет симптомы. В случаях безуспешности консервативного лечения гастропареза применяются хирургические методы – гастростома или еюностома.

Энтеропатия характеризуется усилением моторики кишечника и профузными поносами, чаще ночными. Диабетическая диарея встречается у 20% больных СД. Обычно безболезненная, она возникает в ночное время, может сочетаться с недержанием кала и следовать после периода запора. Иногда поносы могут продолжаться часами и сутками, сменяясь запорами. Избыточная потеря жидкости при поносах чревата для больного СД развитием декомпенсации диабета вплоть до диабетической комы. Следует провести обстоятельную дифференциальную диагностику других причин диареи: сорбит в составе специализированных продуктов для больных диабетом, метформин, акарбоза, непереносимость лактозы, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, целиакия, коллагенозный колит, амилоидоз, карциноид, глюкагонома, гастринома, вилома и продуцирующие простагландин опухоли.

Лечение зависит от выявленных нарушений, сопровождающих диарею. При целиакии и панкреатической недостаточности назначаются безглютеновая диета и панкреатические ферменты соответственно. Возможно лечение антибиотиками, если выявлен избыточный рост кишечной микрофлоры или он не может быть исключен. Гидрофильные диетические добавки могут быть назначены, когда поносы чередуются с запорами, однако их нужно назначать с

Таблица 3. Балльная оценка результатов тестирования сегментарных вегетативных аппаратов в кардиоваскулярной системе по методике D. Ewing

Тесты	Состояние вегетативной нервной системы		
	Норма (0 баллов)	Пограничное состояние (1 балл)	Нарушение функции (2 балла)
Тест Вальсальвы	>1,21	1,1–1,2	<1,09
Глубокое дыхание	>1,16	1,1–1,5	<11,09
Соотношение 30–15	>1,04	1,01–1,03	<1,0
Тест Шеллонга (мм рт. ст.)	<10	11–29	>30
Проба с изометрической нагрузкой (мм рт. ст.)	>16	11–15	<10

осторожностью больным, у которых повышена вероятность образования безоара. Холестирамин в ЖКТ уменьшает содержание желчных кислот, которые могут вызывать раздражение кишечника. Традиционные синтетические опиаты, дифеноксилат или лоперамид обладают хорошим противодиарейным эффектом и могут назначаться на ранних стадиях диабетической диареи. Клофелин при диарее восстанавливает адренергическую дисфункцию, снижая повышенную моторику кишечника. Начальная его доза составляет 0,1 мг 2–3 р./сут, а затем титруется до 0,4–0,6 мг в течение нескольких дней. В последнее время показана эффективность октреотида, в т. ч. пролонгированного, в лечении диабетической диареи, вероятно, через подавление гастроэнтеропанкреатических пептидов, которые предположительно играют определенную роль в патогенезе диареи и электролитных нарушениях в кишечнике (но у некоторых больных симптомы могут ухудшиться, обычно из-за стеатореи). Это очень дорогостоящий препарат, и его назначают, когда другие средства не помогают.

Запоры встречаются у 25% больных СД и в 50% случаев при автономной диабетической нейропатии. Их лечение начинают с регулярной физической активности (например, ходьбы), достаточного потребления жидкости и пищевых волокон. В лечении запоров используются слабительные средства различных групп. Рекомендуется начинать терапию с мягкодействующих слабительных средств растительного происхождения (препараты сены, каскары), местнораздражающих средств (свечи с глицерином). Мягкое и наиболее физиологичное воздействие на процесс опорожнения кишечника оказывают современные комбинированные препараты на основе солей натрия и раствора сорбита, которые не обладают местно-раздражающим действием, а решают проблему в течение 5–15 мин за счет увеличения количества воды, пептизации, разжижения и размягчения каловых масс. Физиологичному освобождению кишечника способствуют растительные препараты (биологически активные добавки к пище), которые содержат комплекс растворимых и нерастворимых пищевых волокон. Первые притягивают к себе воду в просвете кишечника, превращаясь в гель, размягчающий стул. Вторые стимулируют работу кишечника, активизируя перистальтику. Достоинством растительных препаратов является отсутствие привыкания и побочных эффектов. Это особенно важно, учитывая, что длительный прием слабительных средств, особенно активных, может усугубить кишечную дисфункцию, привести к развитию атонии кишечника или усугублению его гипомоторной функции, перерастяжению, иногда с повреждением слизистых оболочек, появлению анальных трещин и геморроидальных кровотечений. Слабительных препаратов, стимулирующих перистальтику кишечника, следует избегать, потому что они могут повреждать мезентериальное нервное сплетение толстого кишечника при длительном применении. При упорных запорах назначают метоклопрамид (10–20 мг за полчаса до еды), поскольку он влияет на гладкую мускулатуру толстого кишечника.

Вследствие недостаточности анального сфинктера или снижения чувствительности прямой кишки может развиться расстройство физиологического рефлекса коприкации с недержанием кала, как правило, проявляющееся внезапным опорожнением прямой кишки.

Мочеполовые проявления

Ретроградная эякуляция отражает нарушение координации между закрытием внутреннего сфинктера и открытием наружного везикулярного сфинктера в процессе эякуляции. Она проявляется мужским бесплодием, диагностическим признаком служит обнаружение сперматозоидов в моче после эякуляции. Эту сперму можно использовать для искусственного оплодотворения.

Эректильная дисфункция (недостаточная ригидность полового члена для совершения полового акта) у мужчин с СД обычно нейропатического характера, но может быть связана и с психогенными, неврогенными, эндокринными, сосудистыми, лекарственными, возрастными факторами или их комбинацией. Сохранение нормальной утренней эрекции и импотенция, проявляющаяся с определенным половым партнером, указывают на психогенную природу эректильной дисфункции. Проведение специального инструментального исследования, регистрирующего ночные эрекции, объективизирует нарушение эрекции.

При эректильной дисфункции у больных СД необходимо проводить дифференциальную диагностику прежде всего с гипогонадизмом и гиперпролактинемией. Проксимальная артериальная недостаточность легко диагностируется инструментально и может сопровождаться эректильной дисфункцией. Однако хирургическое ее устранение обычно не восстанавливает эректильную функцию.

К препаратам, которые провоцируют эректильную дисфункцию, относятся антигипертензивные, антихолинергические, антипсихотические, антидепрессанты, наркотики, барбитураты, алкоголь и амфетамины. В этом случае необходимо сменить препарат, насколько это возможно. Нейропатическая импотенция обычно, но не всегда, сопровождается другими проявлениями диабетической нейропатии.

Ведущим средством лечения эректильной дисфункции нейрогенной этиологии считается пероральный ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа – силденафила цитрат. В результате его действия стимулируется кровоснабжение кавернозных тел полового члена. Больным, у которых препараты оказываются неэффективными, могут быть имплантированы в кавернозные тела пенильные протезы.

Диабетическая дисфункция мочевого пузыря (диабетическая цистопатия) при СД является следствием потери висцеросенсорной иннервации мочевого пузыря. Неврогенная дисфункция мочевого пузыря чаще наблюдается при СД 1-го типа (40–50%), чем при СД 2-го типа (25%), причем в равной степени среди обоих полов. При СД 1-го типа она развивается примерно через 10 лет болезни и совпадает со временем проявления периферической диабетической нейропатии. В целом распространенность диабетической дисфункции мочевого пузыря составляет 1–3 на 1000 больных СД.

Диабетическая цистопатия вначале проявляется снижением ощущения переполнения мочевого пузыря (обычно в норме оно возникает при накоплении 300–400 мл жидкости), снижением частоты мочеиспускания (до 2–3-х в течение дня и отсутствием ночью, несмотря на полиурию). Позже появляются жалобы на неполное опорожнение мочевого пузыря, слабую струю мочи, удлинение времени мочеиспускания, прерывание струи мочи, что обусловлено постепенной потерей тонуса детрузорной мышцы (стенки мочевого пузыря). Это приводит к неполному опорожнению мочевого пузыря и задержке мочи в нем. В

дальнейшем появляются симптомы подтекания мочи и полного ее недержания. Поскольку только около 25% больных самостоятельно, без наводящих вопросов предъявляют характерные жалобы, врач должен активно опрашивать всех больных с длительным анамнезом болезни, выявляя эти симптомы. Больные с диабетической цистопатией склонны к инфекциям мочевых путей.

Диагностические тесты:

- измерение остаточной мочи (норма <100 мл, а при патологической задержке >200 мл), объем которой легко определяется при УЗИ;
- регистрация частоты и объема мочеиспускания в течение 3-х дней (норма 250–300 мл, а при диабетической цистопатии 500–600 мл);
- урофлоуметрия (от англ. uroflowmetry – «уропотокометрия»): на пике мочеиспускания его скорость в норме составляет >20 мл/с, а при диабетической цистопатии – менее 15 мл/с. При урофлоуметрии ведется графическая запись характеристик струи мочи – максимальная и средняя объемные скорости мочеиспускания, время мочеиспускания, объем выделенной мочи и др.

Диагностическими критериями диабетической цистопатии являются объем остаточной мочи более 500 мл, мочеиспускание с интервалом 6–8 ч и объемом более 600 мл и куполообразная кривая урофлоуметрии с нормальным пиком тока.

Основная цель лечения диабетической цистопатии – устранение повышенного объема остаточной мочи и компенсация пониженных сенсорных ощущений наполнения мочевого пузыря. В результате консервативное лечение заключается в организации мочеиспускания в зависимости от времени, а не от ощущений.

1. Мочеиспускание каждые 4–6 ч.
2. Выполнение мочеиспускания за 3 приема с интервалами 3–5 мин, пока не прекратится выделение мочи. При этом требуется напряжение мышц живота для повышения внутрибрюшного давления.
3. Если объем остаточной мочи превышает 200–300 мл, несмотря на применение вышеуказанных мер, а пик урофлоуметрической кривой снижен, тогда назначают альфа-адреноблокаторы. Заметим, что лечение альфа-адреноблокаторами не рекомендуется проводить длительно.
4. Если объем остаточной мочи превышает 500 мл, рекомендуется катетеризация 1–3 раза в день. В случае бессимптомной бактериурии профилактическая химиотерапия не проводится, она показана только при симптоматической бактериурии.

Если вышеперечисленные методы неэффективны, проводится хирургическая урологическая коррекция – рассечение шейки мочевого пузыря, чтобы уменьшить риск развития уродинамической обструкции.

Нарушения потоотделения

Нарушения потоотделения при СД могут быть локализованными или генерализованными. Сегментарные расстройства (гипо- или гипергидроз) связаны с поражением симпатических образований спинного мозга. Как правило, они локализируются в дистальных отделах конечностей, чаще в местах нарушенной чувствительности и сочетаются с другими вегетативными нарушениями. Автономная судомоторная дисфункция проявляется одновременно бессимптомным ангидрозом конечностей и повышенным по-

тоотделением на теле и лице (центральный гипергидроз). Гипергидроз может быть спровоцирован приемом пищи (пищевая потливость). Судомоторная дисфункция нарушает механизмы терморегуляции тела, что ведет к тепловому шоку и гипертермии.

Потеря предвестников гипогликемии

Потеря симптомов – предвестников гипогликемии может быть проявлением автономной нейропатии, которая затушевывает адренергические симптомы гипогликемии. В результате гипогликемия проявляется неожиданной для больного потерей сознания. Отмечено, что у больных СД по мере увеличения количества перенесенных гипогликемических состояний происходит обеднение клинической картины нейрогликопении (феномен нарушения адаптации к гипогликемии), уменьшается выброс адреналина и глюкагона в ответ на гипогликемию. В результате проявления нейрогликопении, в т. ч. гипогликемическая кома, развиваются более остро, без продромальных астенических и вегетативных расстройств или при их значительном обеднении. Порог развития «вегетативной бури» постепенно повышается, в то время как для нарушения церебральных функций и сохранности сознания остается на прежнем уровне. Строгий и частый самоконтроль гликемии и, возможно, повышение целевых значений гликемии оказывают положительное действие.

Зрительная нейропатия

Причиной развития ишемических невропатий зрительного нерва считается окклюзия мелких артериальных ветвей диска зрительного нерва (при передней невропатии) или ствола нерва (при задней невропатии). Природа ретробульбарного неврита при СД до сих пор не уточнена.

Хиазмальный синдром развивается при локальном поражении хиазмы ишемического или, реже, геморрагического характера, что вызывает зрительные расстройства у больных СД. Наиболее частое проявление острой ишемической невропатии хиазмы – внезапно развивающиеся двусторонний амавроз или амблиопия, сопровождающаяся снижением или отсутствием прямой и содружественной реакции зрачков на свет. Иногда появляется ремиттирующий амавроз с периодами частичного или полного восстановления зрения либо избирательное поражение средних отделов хиазмы с формированием гетеронимной битемпоральной гемианопсии.

Апоплектиформный характер зрительных нарушений (симметричных скотом, гемианопсии) требует проведения дифференциальной диагностики с нарушением мозгового кровообращения в бассейнах средних и задних мозговых артерий. В пользу последнего свидетельствуют сохранность реакций зрачков на свет при освещении слепой части сетчатки целевой лампой, данные нейровизуализации (КТ, МРТ).

Краниальная нейропатия

Краниальные нервы поражаются очень редко (0,05%), в основном у лиц пожилого возраста с длительным течением диабета. При этом преимущественно вовлекаются зрительный (II), глазодвигательный (III), отводящий (VI), лицевой (VII), тройничный (V) или слуховой (VIII) нервы, а также может развиваться множественная краниальная мононейропатия (МНП).

У больных СД сравнительно часто встречаются глазодвигательные нейропатии как в форме МНП, так и (чаще) в

форме множественных краниальных невропатий. Из всех случаев параличей глазодвигательных мышц 25% обусловлены диабетической нейропатией. У больных СД наблюдается преимущественно острое и подострое развитие глазодвигательных расстройств, которое сочетается с болевыми проявлениями в области лица, обусловленными поражением ветвей тройничного нерва.

Своеобразной формой множественной МНП черепных нервов является синдром Толоса – Ханта (болевая офтальмоплегия), к развитию которого у больных СД имеется высокая предрасположенность. В основе лежит асептический перифлебит в области кавернозного синуса с поражением стволов III, IV, V (первая ветвь) и VI пар черепных нервов. На стороне поражения появляется интенсивная постоянная боль в области глаза, надбровья и лба, чуть позже или одновременно присоединяются диплопия, сходящееся или расходящееся косоглазие, опущение верхнего века, иногда тотальная (наружная и внутренняя) офтальмоплегия, гипестезия в зоне иннервации первой ветви тройничного нерва. Неврологические нарушения обратимы, они быстро регрессируют при назначении преднизолона в дозе 0,5–0,75 мг/кг/сут.

Синдром Толоса – Ханта необходимо дифференцировать от других неврологических синдромов, включающих множественное поражение аналогичных черепных нервов: синдрома кавернозного синуса, синдрома наружной стенки кавернозного синуса, синдрома верхней глазничной щели.

Синдром кавернозного синуса может быть следствием септического кавернозного синуса, к которому у больных СД имеется предрасположенность. Предрасполагают к нему септический процесс в области придаточных пазух носа, реже – уха и мягких тканей лица, поэтому санация гнойно-септических очагов этой локализации является важнейшей задачей профилактики. Синдром кавернозного синуса характеризуется симптомокомплексом поражения всех черепных нервов, входящих в его структуру (глазодвигательного, отводящего, блокового и первой ветви тройничного нерва), в сочетании с признаками локального нарушения венозного оттока от мягких тканей глазницы и лица, венозный дренаж которых осуществляется преимущественно через кавернозный синус. В тяжелых случаях при септическом двустороннем тромбозе присоединяются симптомы внутричерепного венозного застоя. У больных СД имеется повышенный риск развития грубого функционального дефекта в форме повреждения зрительного нерва и слепоты.

Синдром наружной стенки кавернозного синуса (синдром Фуа) часто представлен синдромом Толоса – Ханта, который описан выше. Из других причин, имеющих значение при СД, следует назвать диапедезные кровоизлияния в области наружной стенки кавернозного синуса, чаще всего развивающиеся во время гипертонических кризов. Синдром Фуа характеризуется поражением всех глазодвигательных нервов, проходящих вдоль наружной стенки кавернозного синуса, кроме отводящего, лежащего в толще венозных ячеек и занимающего в пределах синуса обособленное от всех остальных нервов положение. В неврологическом статусе отмечаются «неполный» наружный офтальмопарез (парез всех глазодвигательных мышц, за исключением наружной прямой, с сохранением движения глазного яблока кнаружи), внутренний офтальмопарез или офтальмоплегия. Внешне это выглядит как расходящееся

косоглазие на стороне поражения, при этом реакция зрачка на свет снижена или отсутствует, а сам зрачок расширен. Глазодвигательные нарушения сочетаются с симптомами поражения первой ветви тройничного нерва.

Синдром сфеноидальной щели обусловлен поражением первой ветви тройничного нерва, глазодвигательного, блокового и отводящего черепных нервов в области верхней глазничной щели. Наиболее частыми причинами его формирования являются объемные образования и субклиноидная аневризма внутренней сонной артерии.

В дифференциальной диагностике решающую роль играют клиника, методы нейровизуализации: КТ, МРТ, ангиография внутренней сонной артерии.

Лицевая нейропатия – одна из самых частых форм краниальной МНП у больных СД. По своей природе лицевая нейропатия при СД представляет собой ишемическую (туннельную) нейропатию. Периферический прозопарез развивается остро или подостро, чаще у пожилых больных после перенесенного сосудистого криза, переохлаждения или без видимых причин во время ночного сна. Выраженный отек в области Фаллопиева канала сопровождается преходящими болями в заушной области, сопутствующими вегетативными расстройствами, обусловленными поражением нерва Врисберга (XIII): слезотечением, гипогевзией на передних 2/3 языка, иногда – гиперакузией. Очевидно, болевой поток у больных СД через посредство центральных и периферических механизмов способствует формированию локальных изменений в мышцах, вызывая миофасциальную дисфункцию в области лица и в конечном итоге – формирование контрактуры.

Нейропатию слухового нерва (кохлеарная нейропатия) не называют среди частых форм диабетических МНП. Очевидно, это связано с невысокой специфичностью жалоб и данных неврологического осмотра у этой категории больных. Субъективные расстройства проявляются разнообразными слуховыми нарушениями в форме подострого или внезапного снижения слуха вплоть до развития глухоты, шума в ухе или в голове постоянного или периодического характера. Симптоматика может быть латерализованной или двусторонней. Аудиометрия выявляет преобладающее снижение как воздушной, так и костной проводимости. Слуховые нарушения могут сопровождаться вестибулярными расстройствами, которые появляются одновременно со снижением слуха. Характерно, что даже при достаточно выраженном снижении слуха больные редко предъявляют активные жалобы. Их больше беспокоят шум в голове или в ухе и явления вестибулопатии. В подавляющем большинстве случаев у больных СД нейропатия слухового нерва появляется и прогрессирует параллельно с сосудистой энцефалопатией и имеет с ней общие патогенетические корни.

Туннельные МНП периферических нервов

У больных СД встречаются значительно чаще, чем в популяции. Среди нервов брахиального сплетения медианный нерв поражается в 5,8% случаев диабетической нейропатии, локтевой – в 2,1%, радиальный – в 0,6%. Перонеальные нервы вовлекаются довольно часто.

Наиболее характерно формирование синдрома карпального канала с поражением срединного и локтевого нервов, синдрома тарзального канала с ущемлением большеберцового нерва в пяточном канале Рише, метатарзал-

пии. В патогенезе нейропатии большую роль играет окислительный стресс, гиперпродукция свободных радикалов и других активных форм кислорода, продуктов перекисного окисления липидов, которые приводят к деградации мембран и гибели нейронов. Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота относится к природным антиоксидантам. Один из препаратов, содержащих альфа-липоевую кислоту, – Эспа-Липон. Эспа-Липон – антиоксидант, ингибитор свободных радикалов, мембранопротектор, кроме того, он участвует в регуляции липидного и углеводного обмена, улучшает трофику нейронов. Эспа-Липон способствует снижению концентрации глюкозы в крови и увеличению гликогена в печени, а также преодолению инсулинорезистентности. Оказывает гепатопротекторное, гиполипидемическое, гипохолестеринемическое, гипогликемическое действие. Эспа-Липон выпускается в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, и концентрата для приготовления раствора для инфузий. При тяжелых формах полинейропатии препарат вводится 1 р./сут в виде внутривенных капельных инфузий 24 мл раствора в 250 мл изотонического раствора

хлорида натрия. Длительность приема – 2–4 нед., с последующим переходом на поддерживающую терапию таблетками в дозе 600 мг/сут в течение 3–6 мес. Препарат хорошо переносится, нежелательные явления, связанные с приемом препарата, встречаются крайне редко.

В комплексной терапии диабетической нейропатии наряду с перечисленными препаратами используют витамины А, С, Е, обладающие антигипоксическим действием. В 2003 г. впервые была доказана способность тиамин через активацию транскетолазы уменьшать выраженность метаболических нарушений, вызванных гипергликемией, и предотвращать сосудистое поражение сетчатки. Нейротропным действием обладают также витамины В₆, В₁₂. Среди ноотропных препаратов представляет интерес депротеинизированный гемодериват, обладающий доказанной эффективностью при лечении как центральной, так и периферической формы диабетической нейропатии.

Таким образом, диагностика и лечение диабетической нейропатии являются сложной междисциплинарной проблемой, требуют от врача глубоких знаний и определенной настойчивости.

Особенности разработки, доклинических и клинических исследований биомедицинских клеточных продуктов

М.А. Тулина, профессор Н.В. Пятигорская

Институт фармации и трансляционной медицины
ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

Статья содержит рекомендации по разработке биомедицинских клеточных продуктов (БМКП), описание проведения доклинических и клинических исследований с учетом биологической природы продуктов. Сведения сформированы на основе опыта нормативного правового регулирования данной сферы США и стран Евросоюза и требований федерального законодательства.

Цель: изучить особенности разработки, доклинических и клинических исследований БМКП.

Материал и методы: поиск и анализ отечественных и международных законодательных и нормативных актов, публикаций по надлежущим практикам обращения клеточных продуктов.

Результаты и заключение: анализ международных стандартов и нормативных документов показал, что относительно БМКП в фазе клинических исследований используются стандартные требования, применяемые к другим лекарственным препаратам. Кроме того, имеются руководства, описывающие особенности разработки БМКП и дизайна доклинических и клинических исследований с учетом специфики клеточного материала. Программа разработки БМКП должна основываться на выборе материалов и производственных процессов с точки зрения терапевтической функции, поддержания и сохранения клеточной популяции. Целостность клеточного компонента является наиболее важным аспектом для БМКП и должна быть оценена по способности клеток к выживанию и сохранению генотипа и фенотипа, необходимых для выполнения определенных функций при клиническом применении. Рекомендации в отношении доклинических и клинических исследований БМКП касаются особенностей выбора экспериментальной модели, определения фармакологического и токсикологического эффекта БМКП на организм человека, проведения фармакодинамических и фармакокинетических исследований, определения дозировки и клинических исследований эффективности и безопасности, а также уделяют внимание аспектам фармакобезопасности и менеджменту рисков. Биологические эффекты БМКП сильно зависят от окружающей среды *in vivo*, самой процедуры трансплантации, от иммунной реакции пациента и «поведения» клеток в его организме. Все эти эффекты должны быть приняты во внимание, и их стандартизация и оптимизация должны быть неотъемлемой частью клинических исследований.

Ключевые слова: регенеративная медицина, биомедицинские клеточные продукты, доклинические исследования, клинические исследования.

Для цитирования: Тулина М.А., Пятигорская Н.В. Особенности разработки, доклинических и клинических исследований биомедицинских клеточных продуктов // РМЖ. 2017. № 11. С. 830–835.

ABSTRACT

Special aspects of the biomedical cell products' development, non-clinical and clinical trials

Tulina M.A., Pyatigorskaya N.V.

Institute of Pharmacy and Translational Medicine, Moscow
First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

This article contains recommendations on the development of biomedical cell products (BMCP), describes the special aspects of the preclinical and clinical trials considering the biological nature of these products. The data is based on the experience of the United States and the European Union legal regulation and federal legal requirements in this area.

Aim: to examine the special aspects of a BMCPs' development, non-clinical and clinical trials.

Material and methods: search and analysis of national and international laws and regulations, publications on good practices for cell products.

Results and conclusion: analysis of international standards and regulatory documents showed that for a BMCP in the clinical trial phase the same requirements as for the other medicinal products are applied. Moreover, there are manuals that describe in detail the BMCPs' development of non-clinical and clinical studies considering the specifics of the cellular material. The program for the development of the BMCP should be based on the choice of materials and production processes in terms of the therapeutic function, maintenance and preservation of the cell population. The integrity of the cell component is the most important aspect for the BMCP, and should be assessed by the ability of the cells to survive and retain the genotype and phenotype necessary to perform certain functions in clinical use. Recommendations for preclinical and clinical studies of the BMCP concern the choice of the experimental model, the determination of the pharmacological and toxicological action of BMCP in the human body, pharmacodynamic and pharmacokinetic studies, dose-finding studies and clinical efficacy and safety studies, as well as the aspects of pharmacovigilance and risk management. Biological effects of BMCP strongly depend on the environment in vivo, the very procedure of transplantation, on the immune response of the patient and the "behavior" of cells in his body. All these aspects must be taken into account, and their standardization and optimization should be an integral part of clinical research.

Key words: regenerative medicine, biomedical cell products, preclinical studies, clinical trials.

For citation: Tulina M.A., Pyatigorskaya N.V. Special aspects of the biomedical cell products' development, non-clinical and clinical trials // RMJ. 2017. № 11. P. 830–835.

Введение

Биомедицинские клеточные технологии – это активно развивающееся в Российской Федерации направление регенеративной медицины, на которое возложены большие надежды в области трансплантологии и терапии заболеваний, не имеющих на сегодняшний день эффективных методов лечения.

В июне 2016 г. Государственная Дума Российской Федерации приняла Федеральный закон «О биомедицинских клеточных продуктах», разработанный Министерством здравоохранения. Федеральный закон от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» [1] подготовлен с учетом международного опыта, зарубежной правоприменительной практики и направлен на регулирование отношений, возникающих в связи с обращением биомедицинских клеточных продуктов (БМКП).

Развитие собственной научной базы в области регенеративной медицины с целью обеспечения граждан инновационными, эффективными БМКП является одной из задач здравоохранения Российской Федерации на ближайшие годы [2].

Клеточные технологии уже достаточно давно применяются в мировой клинической практике. Известно о более чем 2000 клинических испытаний, которые проводятся в мире в этой области. Более 250 зарубежных фармацевтических компаний разрабатывают коммерческие продукты, которые направлены на отдельные заболевания или состояния [3, 4].

Анализ международных нормативных актов и руководств показывает, что схема традиционных доклинических фармакологических и токсикологических исследований лекарственных средств не применима для исследований БМКП, а также показывает, какие доклинические исследования необходимы, чтобы провести предварительную оценку и определить фармакологический и токсикологический эффект БМКП на организм человека. Клинические исследования БМКП также имеют свои особенности,

учитывающие клеточную природу исследуемого материала [5, 6].

Цель работы: изучить особенности разработки, доклинических и клинических исследований БМКП.

Материал и методы

Основными объектами нашей работы являются нормативные правовые акты Российской Федерации, официальные документы Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМЕА), Управления по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), публикации по надлежащим практикам проведения доклинических и клинических исследований БМКП, официальные документы Всемирной организации здравоохранения, Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком (ICH), Системы сотрудничества по фармацевтическим инспекциям в области производства лекарственных средств (PIC/S), Международной фармацевтической федерации (FIP), Международной организации по фармацевтическому инжинирингу (ISPE); публикации по системам обеспечения качества клеточных продуктов.

В работе использованы методы: литературный поиск, контент-анализ, менеджмент качества, анализ рисков, статистические методы.

Результаты и обсуждение**Разработка БМКП**

Принимая во внимание сложность состава и динамический характер БМКП, необходимо соблюдать крайне специализированные фармацевтические и биофармацевтические требования для каждой программы разработки конечного продукта из отдельных клеточных компонентов.

Программа разработки БМКП должна основываться на выборе материалов и производственных процессов с точки зрения терапевтической функции, поддержания и со-

хранения клеточной популяции. Целостность клеточного компонента является наиболее важным аспектом для БМКП и должна быть оценена по способности клеток к выживанию и сохранению генотипа и фенотипа, необходимым для выполнения определенных функций при клиническом применении. Возможные изменения в клеточной структуре, жизнеспособность клеток, их способность экспрессировать необходимый продукт должны быть аналитически оценены [7].

Среди основных задач при разработке БМКП выделяют:

- повышение контроля за дифференциацией трансплантированных клеток;
- исключение инфицирования продукта на каждом этапе его жизненного цикла;
- достижение максимальной эффективности продукта в пораженном органе;
- исключение иммуносупрессии трансплантируемыми клетками;
- обеспечение миграции клеток в пораженный участок тела [8].

БМКП могут содержать неклеточные компоненты, такие как биоматериалы, биоактивные молекулы, белки или химические вещества. Они могут выполнять функцию структурной основы, среды для роста, биологической сигнализации, изменения пути доставки активного вещества или удержания клеток после введения. Кроме этапа разработки БМКП, оценка неклеточных компонентов может быть включена в исследование конечного продукта в целом.

Чтобы подтвердить, что используемый биоматериал обеспечивает правильное функционирование клеток и тканей, с которыми он находится в непосредственном контакте, и поддерживает общую производительность продукта, рекомендовано соблюдать следующие требования:

- должны отсутствовать компоненты, токсичные для роста клеток или снижающие запланированную производительность;
- соблюдать параметры, необходимые для надлежащей структурной поддержки, оптимизации жизнеспособности и роста клеток или других функциональных характеристик;
- обеспечить биосовместимость структурного компонента с клетками и тканями;
- обеспечить подходящую для достижения желаемого эффекта кинетику высвобождения биоактивных молекул [7].

Для того чтобы установить биосовместимость, необходимо указать: характер биологических реакций; какой биоматериал необходим для того, чтобы получить тканевой или клеточный компонент из организма донора; доказательства, что желаемая реакция ткани достигается в данной модели.

Стабильность неклеточных компонентов следует оценивать в присутствии и в отсутствие клеточных компонентов, для того чтобы определить, подвергаются ли неклеточные компоненты деградации или физико-химическим изменениям (например, агрегации, окислению), которые могут повлиять на качество продукта. Аналогичные исследования следует проводить и для клеточных компонентов [9].

После того как будет определен состав БМКП, необходимо представить параметры для определения роли каждого компонента и целесообразности данной композиции.

Доклинические исследования

Ввиду сложной природы БМКП затруднительно описать полноценно все характеристики готового продукта. Малейшие вариации в производственном процессе могут значительно изменить конечный продукт, что, в свою очередь, может отразиться на поведении продукта в организме реципиента и привести к нежелательным побочным эффектам и снижению эффективности. По этой причине любые изменения в производственном процессе должны сопровождаться исследованиями сопоставимости, для того чтобы результаты предыдущих доклинических исследований не были признаны недействительными. Учитывая, что исследование сопоставимости может значительно задержать всю клиническую программу разработки БМКП и повлечь значительные расходы, лучшим решением признаются тщательное определение и строгий контроль производства тестовых клеточных продуктов для доклинических исследований. В большинстве случаев рекомендуется организация GMP/GTP сертифицированного производства БМКП, предназначенных для доклинических исследований [10, 11].

БМКП на основе человеческих клеток ксеногенны по отношению к животным моделям, поэтому зачастую имеет место реакция иммунного отторжения трансплантата. Одним из возможных решений этой трудности является использование иммунодефицитных животных (например, грызунов), которые успешно используются для изучения человеческих клеточных продуктов. Проблема заключается в том, что организм грызуна не может полноценно имитировать биологический ответ организма человека на БМКП. Большое сходство демонстрируют модели с использованием собак, свиней и приматов, однако они экономически более затратные и затруднительные с точки зрения подавления иммунитета. Поэтому наиболее уместным считается использование в доклинических исследованиях гомологичных БМКП, полученных от того же типа животных клеток или тканей, с применением схожей технологии, аналогичных по составу, фармакологическим и токсикологическим свойствам. Сопоставимость БМКП и продукта-гомолога в данном случае должна быть оценена в первую очередь с точки зрения прогнозирования человеческой безопасности и эффективности [12].

При планировании доклинических исследований необходимо учитывать природу самих продуктов, их изменчивость и потенциальные риски, связанные с их применением. Доклинические исследования должны проводиться в соответствии с требованиями Правил доклинических исследований БМКП. Любые отклонения от данных требований должны быть обоснованы.

Основными целями доклинических исследований БМКП являются:

- 1) определение принципа действия БМКП;
- 2) фармакологические и токсикологические эффекты;
- 3) предсказание реакции человеческого организма на продукт;
- 4) определение доз, безопасных для клинических испытаний;
- 5) определение способа введения и кратности применения;
- 6) определение продолжительности действия;
- 7) обнаружение побочных реакций и длительность последующего наблюдения за ними;

- 8) определение органов, на которые может быть оказано токсическое действие;
- 9) определение критериев пригодности пациентов;
- 10) определение параметров мониторинга пациентов, получающих данное лечение;
- 11) выявление потенциальных рисков для здоровья населения (окружающих людей, членов семьи и т. д.) [6].

До начала основных доклинических исследований рекомендуется проведение исследований *in vitro* (например, изучение пролиферации, гетерогенности, уровня дифференцировки клеток и тканей, функциональной активности, иммунофенотипирование, морфологическая оценка) и экспериментальных исследований на животной модели, чтобы установить биологическую значимость конкретного вида животных для исследуемого продукта.

Кроме того, международные руководства отдают приоритет исследованиям экспериментальной проверки концепции (Proof-of-Concept Studies) [5]. Основной целью данных исследований является определение целесообразности и рациональности использования исследуемого БМКП в целевой популяции. Такие исследования помогают оценить возможные риски и пользу. Исследования экспериментальной проверки концепции включают:

- изучение фармакологически эффективного диапазона доз (т. е. минимально эффективной дозы и оптимальной биологической дозы);
- оптимизацию режима дозирования и подтверждение того, что продукт достигнет целевого анатомического участка (ткани, клетки);
- оптимизацию сроков введения продукта по сравнению с началом болезни;
- оптимизацию схемы дозирования;
- определение предполагаемого механизма действия и биологической активности БМКП [5].

Для определения фармакодинамики используются маркеры биологической активности. Если предполагается использовать БМКП, например, для тканевой регенерации, то необходимо применить соответствующие тесты, чтобы подтвердить, что ткань/функция действительно восстанавливается. Если они предназначены для адаптивной терапии больных раком, то иммунологическое действие должно быть адекватно подтверждено.

Предварительные исследования эффективности включают: подтверждение положительного эффекта БМКП на течение заболевания; определение безопасных и эффективных дозировок; определение сроков хранения продукта при сохранности его эффективности. Исследования устанавливают минимальное и оптимальное эффективное количество БМКП, необходимое для достижения желаемого эффекта.

Биораспределение, потенциальные нежелательные эффекты БМКП и его биоактивных компонентов изучаются на животной модели в ходе исследований вторичной фармакологии. Клетки могут мигрировать из места их предполагаемого назначения после системного введения, а также могут секретировать дополнительные биологически активные молекулы, взаимодействующие с иными мишенями и представляющие интерес для дальнейшего изучения их клинического применения [7].

Кинетические исследования включают изучение пути введения и миграцию клеток, схему пребывания БМКП в организме для достижения ожидаемого терапевтического

эффекта. Различные методы визуализации используются для оценки биораспределения, такие как полимеразная цепная реакция, иммуногистохимия, обнаружение радиоизотопных меченых клеток, генетически модифицированных клеток и т. д.

Безопасность БМКП должна оцениваться в каждом конкретном случае в зависимости от их характеристик. Клетки могут секретировать биологически активные вещества, оказывающие различное влияние на центральную нервную систему, желудочно-кишечный тракт, сердце, легкие, почки и т. д. Необходимо подтвердить отсутствие контаминации клеток инфекционными агентами, отсутствие тератогенности и способности вызывать образование опухолей, иммунологическую безопасность, биосовместимость сопутствующих веществ и обоснованность их использования при производстве БМКП.

Необходимость токсикологических исследований оценивается индивидуально для каждого БМКП. Токсичность может развиваться, например: вследствие изменения структур клеток при производственном процессе; при аллогенной трансплантации; как реакция на компоненты, которые используются в производственном процессе или являются частью структурного компонента; вследствие пролиферации клеток в нежелательном количестве или месте. Если не происходит немедленного отторжения клеток организмом реципиента, то исследования токсичности могут быть проведены одновременно с исследованиями безопасности и эффективности. Продолжительность наблюдения за токсикологическими эффектами должна превышать длительность наблюдения за фармакологическими эффектами. Данные, полученные из токсикологических исследований, помогут определить уровень начальной дозы и схему последующей эскалации дозы в клинических исследованиях и значительно снизить токсический риск у будущих участников.

В дополнение к вышеперечисленным исследованиям, в случае предполагаемой аллогенной трансплантации БМКП, проводятся исследования иммуногенности к антигенам БМКП, не встречающимся у реципиента, и исследования цитотоксических реакций к поверхностным антигенам клеток, входящих в состав БМКП.

Клинические исследования

В фазе клинических исследований относительно БМКП используются стандартные требования, применимые к другим лекарственным препаратам. План клинических исследований включает исследования фармакодинамики, фармакокинетики, механизма действия, дозировки и рандомизированные клинические исследования в соответствии с Федеральным законом от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» [1] и специальными требованиями, учитывающими биологическую природу продуктов. Терапия БМКП может требовать определенных хирургических вмешательств, характерного способа введения или проведения сопутствующего лечения для достижения желаемого терапевтического эффекта. Биологические эффекты БМКП сильно зависят от окружающей среды *in vivo*, самой процедуры трансплантации, от иммунной реакции пациента и «поведения» клеток в его организме. Все эти эффекты должны быть приняты во внимание, их стандартизация и оптимизация должны быть неотъемлемой частью клинических исследований [7].

В фазе клинических исследований БМКП изучаются 6 основных параметров.

1. Фармакодинамика. Необходимо четко понимать все эффекты БМКП в организме реципиента. В случае когда целью терапии БМКП является восстановление функции неполноценных клеток/тканей, требуется проведение специальных функциональных тестов. Если предполагаемым эффектом является восстановление (замена) клеток (тканей) на протяжении всей жизни, возможно использование фармакодинамических гистологических анализов. Кроме того, в исследованиях фармакодинамики могут быть использованы микроскопические методы, методы оценки ферментативной активности и различные методы визуализации.

2. Фармакокинетика. Необходимо изучить фармакокинетические аспекты БМКП, такие как мониторинг жизнеспособности, пролиферации (дифференциации), распределения (миграции) в организме человека и функциональности в период предполагаемой жизнеспособности продукта.

3. Дозировка. Несмотря на то что дозировка БМКП определяется индивидуальными характеристиками конкретного пациента, необходимо ее проанализировать и подтвердить в I и II фазах клинических исследований.

4. Клиническая эффективность. Исследования клинической эффективности должны продемонстрировать эффективность в целевой популяции пациентов с использованием клинически значимых конечных точек, установить соответствующий график доз, приводящий к оптимальному терапевтическому эффекту, оценить продолжительность терапевтического эффекта в организме и соотношение рисков и преимуществ. Исследования проводятся в соответствии с действующими руководствами для исследований лекарственных препаратов, все отклонения от них должны быть обоснованы.

5. Клиническая безопасность. Оценка клинической безопасности основывается на своевременном обнаружении неблагоприятных событий. Особое внимание должно уделяться биологическим процессам, включающим иммунный ответ, инфекции, злокачественную трансформацию и сопутствующую терапию во время разработки и постмаркетинговой фазы жизни БМКП. В случае долгосрочной жизнеспособности продукта должны быть подтверждены эффективность и безопасность в течение всего срока его действия [13].

6. Фармакобезопасность и управление рисками. Процедура фармаконадзора и прослеживаемость БМКП должны быть описаны в Плана управления рисками аналогично применяемому для лекарственных препаратов. Относительно БМКП могут потребоваться специальные долгосрочные исследования конкретных вопросов безопасности, в т. ч. потери эффективности.

БМКП обладают потенциалом вызывать иммунный ответ (иммуногенностью). Индукция иммунного ответа может быть желаемым эффектом некоторых продуктов, таких как терапевтические вакцины. Для других БМКП иммуногенность представляет риск. Например, имеющиеся в организме реципиента антитела или антитела, которые вырабатываются в ответ на введение препарата, могут уменьшить или погасить положительный эффект, стать причиной неблагоприятных реакций (например, аутоиммунного синдрома) или повлиять на эффективность и безопасность при последующих трансплантациях.

Кроме того, клетки, входящие в состав БМКП, имеют следующие динамические особенности:

- могут изменяться с течением времени под влиянием микросреды;
- могут дифференцироваться в естественных условиях в нежелательные типы клеток;
- могут развивать нежелательные автономные функции (например, клетки с характеристиками кардиомиоцитов формируют фокус, который генерирует электрическую активность, несогласованную с остальными частями сердца);
- стволовые клетки, которые имеют потенциал развития в различные типы зрелых тканей, могут трансформироваться и начать формирование опухолей;
- могут быть представлены различными типами клеток, и может быть не ясно, какой тип клеток несет ответственность за конкретный токсический или лечебный эффект;
- могут мигрировать, и системное введение БМКП может привести к распространению клеток в различные ткани организма, в т. ч. в непредвиденные [6].

Сложность производственного цикла БМКП может наложить практические ограничения на дозировку полученного продукта или ввести лимит концентрации или объема продукта, который может быть доставлен в организм реципиента. Таким образом, эти факторы могут ограничить диапазон доз, реализуемых на ранних стадиях клинических исследований.

Руководство Европейской комиссии по надлежащей клинической практике для медицинских продуктов передовой терапии [5] выделяет 5 наиболее важных принципов клинических исследований БМКП.

1. Использование каждого БМКП должно быть прослежено. Каждый индивидуальный продукт должен быть прослежен по источникам биоматериала, производственному процессу, упаковке, хранению, транспортировке, доставке до клинического учреждения, введению субъектам и уничтожению.

2. Субъекты должны находиться на последующем наблюдении (follow-up) после окончания клинического исследования как для контроля за их состоянием, так и для сбора дополнительных данных. Особенности последующего наблюдения формируются на основе характера БМКП, текущего состояния знаний о БМКП и анализа рисков.

3. Медицинская помощь и медицинские решения всегда находятся под ответственностью квалифицированного персонала. Однако имеют место обстоятельства, когда обученный представитель Спонсора должен присутствовать при введении БМКП реципиенту. Этот эксперт может предоставить врачу-исследователю консультацию, но ответственность за принятие решения о прекращении или изменении терапии лежит на враче-исследователе.

4. События, связанные с проведением клинического исследования и способные повлиять на безопасность субъектов, должны сообщаться в установленные сроки Спонсору и в регуляторные органы. Они включают:

- серьезные нежелательные явления, связанные с процедурами клинического исследования и требующие модификации клинического исследования;
- побочные эффекты, связанные с введением БМКП;
- подозреваемые или подтвержденные случаи заражения;
- неожиданные реакции (например, гиперчувствительность, иммунологические, токсикологические и иные реакции);

- неблагоприятные события, связанные с отсутствием эффективности;
- неблагоприятные события, связанные с обязательным использованием сопутствующих лекарственных средств (например, для иммуносупрессии);
- побочные эффекты, связанные с медицинскими устройствами, которые являются частью продукта или используются для применения продукта.

5. Дифференцированная оценка причинно-следственной связи в отношении вопросов безопасности, упомянутых выше, должна быть описана в протоколе клинического исследования и реализована в системе отчетности по неблагоприятным событиям [5].

Вопросы дизайна клинических исследований ранней фазы продуктов клеточной и генной терапии [6] посвящены отличительным аспектам БМКП и их потенциальному применению, не касаясь элементов дизайна исследования, которые в целом одинаковы для всех фармацевтических препаратов.

Некоторые БМКП применяются при серьезных и жизнеугрожающих состояниях, и вызываемые ими токсические реакции при этом могут быть ожидаемыми и приемлемыми. В таких ситуациях одной из основных целей клинического исследования может стать определение максимальной переносимой дозы – самой высокой дозы с приемлемой степенью токсичности. С этой целью используют хорошо известный принцип эскалации дозы. Если же токсичность недопустима, то целью исследования становится определение диапазона биологически активных и максимально допустимых доз [4].

Большое значение придается выбору субъектов исследования. Выбор субъектов исследования обосновывается рядом факторов, включающим как потенциальные риски, так и потенциальные выгоды. Участие в исследованиях здоровых добровольцев не всегда приемлемо из-за возможной токсичности БМКП. Пациенты с тяжелой степенью заболевания в большей степени готовы принять риски от исследуемого БМКП, хотя в некоторых случаях выбор субъектов с менее тяжелым и прогрессирующим заболеванием может быть более целесообразным ввиду наличия физиологического резерва [13].

В клинических исследованиях БМКП, когда нет предыдущего опыта применения данного продукта у человека, лечение нескольких пациентов одновременно может повлечь существенные риски. Рекомендуется использовать «шахматное лечение» (Staggered treatment), чтобы ограничить количество субъектов, которые могут подвергнуться непредвиденным рискам. В «шахматном лечении» есть определенный интервал последующего наблюдения (follow-up) между введением продукта пациенту или группе пациентов и введением следующему пациенту или группе пациентов. Интервал внутри когорты или между когортами должен быть достаточно продолжительным, чтобы отследить острые неблагоприятные события до введения той же дозы БМКП следующим пациентам или до увеличения дозы [6].

Основной целью клинических испытаний ранней фазы считается оценка безопасности и фармакологической активности. Фармакологическая активность БМКП может развиваться медленно или отсроченно по сравнению с традиционными лекарственными средствами, поэтому важно продолжать мониторинг пациентов независимо от того, получили они полную схему лечения или нет. Необходимо учитывать все неблагоприятные явления, даже если иссле-

дуемый продукт применяется как дополнение к токсической терапии, такой как химиотерапия или лучевая терапия.

Продолжительность последующего наблюдения за пациентами зависит от результатов доклинических исследований, опыта работы с подобными продуктами, процесса заболевания, а также другой научной информации. Так, долгосрочный мониторинг безопасности применим в случае, если продукт содержит клетки, относительно которых существует опасение, либо если из исследований на животных или из иных научных данных известно, что клетки могут трансформировать или иным образом вызвать развитие атипичной ткани. Программа мониторинга должна учитывать продолжительность рисков от каких-либо сопутствующих препаратов, таких, например, как иммунодепрессанты.

Принимая во внимание значительную неопределенность частоты и тяжести побочных реакций при клинических исследованиях БМКП, необходимо включать в протокол правила остановки исследования. Эти правила устанавливают количество и частоту нежелательных явлений или смертей, при которых следует для оценки ситуации временно приостановить применение продукта и набор пациентов. В зависимости от оценки ситуации протокол клинического применения БМКП может быть пересмотрен и изменен в целях снижения риска для субъектов исследования. Изменения могут коснуться критериев включения (например, чтобы исключить лиц с высоким риском развития побочных реакций), снижения дозы, подготовки продукта, способа введения, плана мониторинга. После внесения изменений в протокол клиническое исследование возобновляется. Хорошо продуманные правила остановки исследования гарантируют, что риски для субъектов будут оправданными [6].

Заключение

Анализ международных стандартов и нормативных документов показал, что относительно БМКП в фазе клинических исследований используются стандартные требования, применяемые к другим лекарственным препаратам. Кроме того, имеются руководства, описывающие особенности разработки БМКП и дизайна доклинических и клинических исследований с учетом специфики работы с клеточным материалом. Рекомендации касаются выбора экспериментальной модели, определения фармакологического и токсикологического эффектов БМКП, оказываемых на организм человека, проведения фармакодинамических и фармакокинетических исследований, определения дозировки и клинических исследований эффективности и безопасности, а также фармакобезопасности и управления рисками.

Литература

1. Федеральный закон от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» // Российская газета. 2016 [Federal'nyj zakon ot 23 iyunya 2016 g. № 180-FZ «O biomeditsinskih kletochnyh produktah» // Rossijskaya gazeta. 2016 (in Russian)].
2. Тулина М.А., Пятигорская Н.В. Разработка правил Надлежащей Практики по работе с биомедицинскими клеточными продуктами // Международный научно-исследовательский журнал. 2016. №4 (46). Ч. 5. С. 146–148 [Tulina M.A., Pyatigorskaya N.V. Razrabotka pravil Nadlezhashchej Praktiki po rabote s biomeditsinskimi kletochnymi produktami // Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal. 2016. №4 (46). Ch. 5. S.146–148(in Russian)].
3. Murphy M.B., Moncivais K., Caplan A.I. Mesenchymal stem cells: environmentally responsive therapeutics for regenerative medicine // Experimental & Molecular Medicine. 2013. Vol. 45. P. 1–16.
4. Li M.D., Atkins H., Bubela T. The global landscape of stem cell clinical trials // Regenerative medicine. 2014. Vol. 9(1). P. 27–39.

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

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты: природные источники и значение в педиатрической практике

Профессор О.А. Громова¹, к.ф.-м.н. И.Ю. Торшин², профессор И.Н. Захарова³, профессор И.К. Томилова¹, к.м.н. А.Н. Галустян⁴

¹ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» МЗ РФ

²ФГАОУ ВПО «Московский физико-технический институт (государственный университет)»

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

Высокоочищенные и стандартизированные формы омега-3 ПНЖК – важнейшие микронутриенты для использования у детей. Омега-3 ПНЖК из липидных экстрактов микроводорослей лишены аллергических свойств, присущих рыбе. Помимо более низкой аллергогенности водорослевое масло, стандартизированное по докозагексаеновой кислоте (ДГК) и эйкозапентаеновой кислоте (ЭПК), характеризуется рядом дополнительных преимуществ по сравнению с повсеместно используемым «рыбьим жиром».

Во-первых, микроводоросли отличаются гораздо более коротким жизненным циклом, чем любая рыба. Это позволяет значительно снизить накопление токсичных микроэлементов (ртуть, свинец и др.) в липидных экстрактах. Важной особенностью микроводорослей как источника омега-3 ПНЖК является возможность полного контроля над качеством получаемых экстрактов, в т. ч. строгий контроль над наличием загрязнений.

Во-вторых, ЭПК и ДГК в водорослевом масле представлены в виде гликолипидов, характеризующихся более высоким всасыванием, чем ДГК и ЭПК в составе «рыбьего жира». Лучшее всасывание особенно важно для детей раннего возраста и детей с нарушениями желчеотделения.

В-третьих, при назначении детям очень важно учитывать, что у водорослевого масла отсутствует «рыбный» запах, поэтому у детей будет отмечаться меньше жалоб на тошноту и отрыжку, особенно при приеме омега-3 ПНЖК в достаточно высоких дозах (1 г/сут).

Имеющиеся результаты фундаментальных и клинических исследований ЭПК и ДГК в составе липидных экстрактов водорослей указывают на выраженные антиатерогенные и противовоспалительные эффекты, хорошие органолептические качества.

Ключевые слова: дефицит омега-3 ПНЖК, воспаление, терапия, профилактика, водорослевое масло.

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Захарова И.Н. и др. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты: природные источники и значение в педиатрической практике // РМЖ. 2017. № 11. С. 836–842.

ABSTRACT

Omega-3 polyunsaturated fatty acids: natural sources and importance in pediatric

Gromova O.A.¹, Torshin I.Yu.², Zakharova I.N.³, Tomilova I.K.¹, Galustyan A.N.⁴

¹ Ivanov State Medical Academy

² Moscow Physical Technical Institute (State Institute)

³ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

⁴ St. Petersburg State Pediatric University

Highly purified and standardized omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) are important micronutrients in children. Omega-3 PUFAs of microalgae lipid extracts do not provoke allergic reactions which are typical of fish. In addition to lower allergic properties, algal oil standardized by EPA and DHA is characterized by several advantages as compared with commonly used cod-liver oil.

First, life cycle of microalgae is much more short than that of any fish. This prevents the accumulation of toxic microelements (i.e., mercury, lead etc.) in lipid extracts. Total control over the quality of extracts (including close control over the pollutions) is an important signature of microalgae as a source of omega-3 PUFAs.

Second, EPA and DHA from algal oil are conjugated with glycolipids which are characterized by better absorption as compared with EPA and DHA from cod-liver oil. This aspect is of crucial importance for infants as well as children with bile production disorders.

Third, algal oil is lack of "fish" smell, therefore, the children will have less complaints of nausea and eructation (especially when taking rather high doses of omega-3 PUFAs, i.e., 1 g per day).

The results of fundamental and clinical studies on EPA and DHA of algal lipid extracts demonstrate their potent anti-atherogenic and anti-inflammatory effects and good organoleptic properties.

Key words: omega-3 PUFAs, inflammation, therapy, prevention, algal oil.

For citation: Gromova O.A., Torshin I.Yu., Zakharova I.N. et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids: natural sources and importance in pediatric // RMJ. 2017. № 11. P. 836–842.

Введение

При обеспеченности организма ребенка омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) развитие системного воспаления и аллергических реакций тормозится. Действительно, эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) необходимы для регулирования многочисленных физиологических процессов и, прежде всего, для осуществления естественного окончания воспалительного процесса (так называемое «разрешение воспаления») [1, 2].

Разрешение воспаления в организме осуществляется при участии резолвинов и протектинов, синтезируемых из ЭПК и ДГК. Противоаллергическая роль омега-3 ПНЖК заключается в снижении аллергической сенсибилизации, модуляции активности клеток Т-хелперов и снижении высвобождения медиаторов тучных клеток (рис. 1) [3]. Секретция этих провоспалительных медиаторов вызывает такие симптомы аллергии, как насморк, зуд, одышка, формирование очага воспаления в зоне проникновения аллергена и др. [4].

Таким образом, благодаря повышению обеспеченности организма ребенка омега-3 ПНЖК могут существенно улучшиться показатели здоровья. При этом важно не только изменить диету, но и восполнять недостаточность ЭПК и ДГК в рационе питания за счет приема специальных препаратов, содержащих эти омега-3 ПНЖК. Такие препараты должны быть основаны на высокоочищенных и неаллергогенных субстанциях омега-3 ПНЖК.

В настоящее время основным источником для производства субстанций ЭПК и ДГК, входящих в состав многочисленных препаратов и пищевых обогащений, является так называемый «рыбий жир». Принимая во внимание, что (1) содержание ЭПК и ДГК сильно колеблется в зависимости от сорта рыбы, погодных условий и др.; (2) рыба кумулятивно накапливает токсичные элементы; (3) мировые запасы рыбы восполняются достаточно медленно, становится очевидной необходимость разработки более стабильных и воспроизводимых источников омега-3 ПНЖК – таких, как морские водоросли, аквакультуры с растительными кормами, криль и морские микроводоросли [5].

Морские водоросли составляют неотъемлемую часть диеты в Японии, Корее, других странах Восточной Азии и

используются как источник таких важных для пищевой промышленности компонентов, как агар, альгинаты, каррагинан и др. Морские водоросли богаты пищевыми волокнами, незаменимыми аминокислотами, витаминами А, В, С и Е и омега-3 ПНЖК [6, 7]. Повышение потребления водорослей ассоциировано с более высокой продолжительностью жизни, низкой заболеваемостью атеросклерозом, нормализацией функции щитовидной железы и т. д.

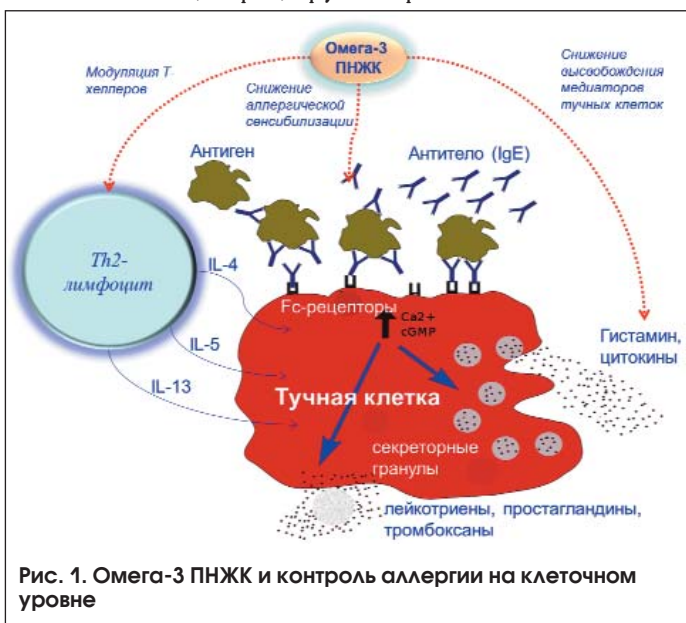
Например, так называемая «японская» диета (морские водоросли, грибы, рыба, соевые бобы, овощи) содержит значительное количество водорослей и способствует снижению риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. В клиническом исследовании мужчины 30–49 лет (n=33) употребляли строго японскую диету в течение 6 нед. Отмечено достоверное увеличение потребления омега-3 ПНЖК, клетчатки, бета-каротина, витаминов D и К, калия и магния; уровни проатерогенных липопротеинов низкой плотности, малонового диальдегида и триглицеридов значительно снизились [8].

Антиатерогенное действие диеты на основе водорослей в значительной мере обусловлено повышением обеспеченности организма омега-3 ПНЖК. Многие морские микроводоросли богаты ЭПК и ДГК и поэтому представляют собой весьма важный источник омега-3 ПНЖК [9].

В настоящей статье перспективы использования водорослей как промышленного источника омега-3 ПНЖК оцениваются с нескольких точек зрения: преимуществ по сравнению с другими природными источниками омега-3 ПНЖК, условий культивирования водорослей для синтеза омега-3 ПНЖК, состава липидных экстрактов водорослей, экспериментальных и клинических исследований омега-3 ПНЖК из водорослей (так называемого «водорослевого масла»).

Таблица 1. Содержание ЭПК и ДГК в общем количестве липидов в экстрактах рыбы и микроводорослей

Источник	Кол-во ω-3 ПНЖК, %	Вид ω-3 ПНЖК
Рыба		
<i>Merluccius productus</i> (хек)	34,99	ЭПК + ДГК
<i>Theragra chalcogramma</i> (минтай)	41,35	ЭПК + ДГК
<i>Hypomesus pretiosus</i> (малоротая корюшка)	33,61	ЭПК + ДГК
<i>Sebastes pinniger</i> (морской окунь)	29,8	ЭПК + ДГК
<i>Oncorhynchus gorbuscha</i> (горбуша)	27,5	ЭПК + ДГК
<i>Mallotus villosus</i> (мойва)	17,8	ЭПК + ДГК
<i>Sardinops sagax</i> (перуанская сардина)	44,08	ЭПК + ДГК
<i>Clupea harengus pallasii</i> (атлантическая сельдь)	17,32	ЭПК + ДГК
Микроводоросли		
<i>Nannochloropsis sp.</i> (наннохлоропсис)	26,7	ЭПК + ДГК
<i>Nannochloropsis oceanica</i>	23,4	ЭПК
<i>Nannochloropsis salina</i>	28	ЭПК
<i>Pinguiococcus pyrenoidosus</i>	22,03	ЭПК + ДГК
<i>Thraustochytrium sp.</i> (лабиринтулы)	45,1	ЭПК + ДГК
<i>Chlorella minutissima</i> (хлорелла)	39,9	ЭПК
<i>Dunaliella salina</i> (дуналиелла)	21,4	ЭПК
<i>Pavlova viridis</i>	36,0	ЭПК + ДГК
<i>Pavlova lutheri</i>	41,5	ЭПК + ДГК
<i>Isocrysis galbana</i> (золотистые водоросли)	28,0	ЭПК + ДГК



Водоросли и другие природные источники омега-3 ПНЖК

Крупномасштабное культивирование водорослей и микроводорослей, вероятно, станет важным источником омега-3 [10–13]. Анализ содержания ЭПК и ДГК в составе липидной фракции экстракта водорослей в сравнении с другими возможными источниками (табл. 1) показывает, что известные к настоящему времени разновидности микроводорослей могут стать важным альтернативным источником ДГК [9].

Отметим, в частности, что омега-3 ПНЖК из микроводорослей намного более предпочтительны, чем омега-3 ПНЖК растительного происхождения (содержащие преимущественно альфа-линоленовую кислоту). Альфа-линоленовая кислота из масла ореха и других растительных масел вообще не конвертируется в ДГК, в то время как прием в пищу масла из микроводорослей приводит к значительному увеличению уровней ДГК в эритроцитах и плазме крови [12].

Условия культивирования водорослей, синтезирующих омега-3 ПНЖК

Выбор наиболее подходящего штамма водорослей является наиболее важным условием для успешного производства омега-3 ПНЖК из водорослей. Процентное содержание ПНЖК, в т. ч. омега-3 ПНЖК, существенно варьирует между различными штаммами водорослей. Например, в водорослях *Ulva armoricana* и *Solieria chordalis* общее содержание липидов составляет 3% от сухой массы, а количество ПНЖК – 15–29% от общего количества липидов [14]. В нитчатых зеленых водорослях общее содержание жирных кислот составляет 35–173 мг/г, а относительное содержание ПНЖК – 21–87% от общего количества жирных кислот [15] в зависимости от штамма и условий выращивания и др.

Водоросли *Nannochloropsis salina* используются для производства ЭПК, т. к. при оптимальных условиях культивирования содержание ЭПК достигает 44% от общего количества жирных кислот. Полученная биомасса является богатым источником ЭПК и белка (аминокислот), токоферолов и каротиноидов [16]. Водоросли также содержат такие ценные микронутриенты, как сквален, альфа-токоферол, фитостеролы и др.

Важно отметить, что при выращивании в культуре даже эффективных штаммов водорослей на состав синтезируе-

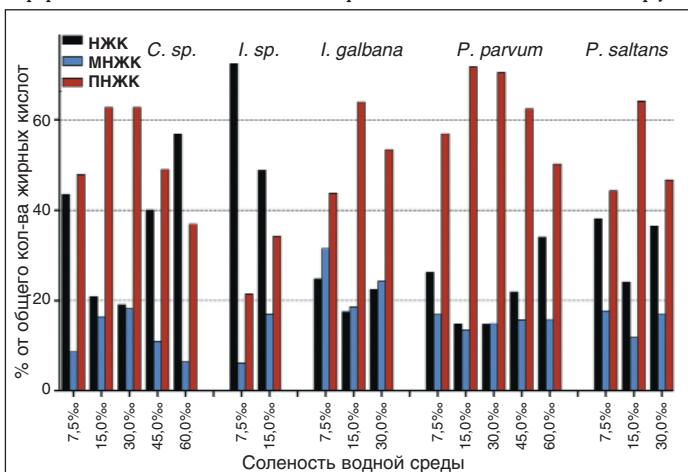


Рис. 2. Зависимость доли насыщенных (НЖК), мононенасыщенных (МНЖК) и полиненасыщенных (ПНЖК) жирных кислот от солености в различных штаммах водорослей (18)

мой ими жировой фракции влияют многочисленные факторы: содержание питательных веществ в питательной среде, температура, степень рециркуляции среды, ее соленость, режим подачи воздуха, фотопериодичность «свет – темнота» и др. Для наиболее интенсивного синтеза и накопления липидов микроводорослями необходимы оптимальные уровни нутриентов в питательной среде – не слишком низкие, но и не слишком высокие [17].

Соленость питательной среды существенно влияет на долю омега-3 ПНЖК в морских водорослях (например, из родов *Coccolithophora*, *Isochrysis*, *Prymnesium*), а также соотношение стереохимических изомеров синтезируемых омега-3 ПНЖК [18] (рис. 2). УФО диапазона С (УФО-С) приводит к увеличению синтеза ЭПК в 2 раза, что составляет 30% от общего количества синтезируемых жирных кислот [19]. Подбор оптимального уровня растворенного кислорода может существенно улучшить количество ДГК, синтезируемой водорослями *Schizochytrium limacinum* [20, 21].

Таким образом, биосинтез микроводорослями омега-3 ПНЖК может быть в существенной мере оптимизирован за счет подбора условий культивации, что делает микроводоросли весьма удобным источником для получения высокоочищенных форм омега-3 ПНЖК с низким аллергенным потенциалом.

Исследования состава липидных экстрактов водорослей

Сравнительные анализы составов липидных фракций различных водорослей служат основой для выбора родов и штаммов водорослей, наиболее подходящих для производства омега-3 ПНЖК. Например, в исследовании [22] были проанализированы макроводоросли 17 видов из трех различных родов (*Chlorophyta*, *Phaeophyta* и *Rhodophyta*) и были оценены их профили жирных кислот. Исследование показало, что для каждого из родов выделяется характерный профиль жирных кислот. Основными формами омега-3 ПНЖК во всех исследованных образцах являлись линолевая кислота и ЭПК. Представители водорослей родов *Phaeophyta* и *Rhodophyta* имели более высокие концентрации омега-3 ПНЖК и более высокую долю омега-3 ПНЖК по отношению к омега-6 ПНЖК [22].

Анализ жирнокислотного состава 21 вида морских водорослей, в т. ч. 5 видов *Chlorophyta* (зеленые водоросли), 13 видов *Rhodophyta* (красные водоросли) и 3 видов *Heterokontophyta* (бурые водоросли), собранных в северо-восточной части Тайваня, показал, что общее содержание липидов у всех родов составило 15–29 мг/г. При этом зеленые водоросли характеризовались высоким содержанием линолевой и альфа-линоленовой кислот, а бурые и, в особенности, красные водоросли – высоким содержанием ЭПК [23].

Определение липидных профилей 7 видов морских водорослей из Северного моря (*Ulva lactuca*, *Chondrus crispus*, *Laminaria hyperborea*, *Fucus serratus*, *Undaria pinnatifida*, *Palmaria palmata*, *Ascophyllum nodosum*) и 2 видов из тропических морей (*Caulerpa taxifolia*, *Sargassum natans*) подтвердило, что красные и бурые водоросли действительно содержат более высокие уровни ЭПК, чем зеленые водоросли [24].

Анализ липидного состава 25 гетеротрофных микроводорослей из Тайваня проводился при подборе оптимальных условий синтеза ДГК для каждого из исследуемых штаммов водорослей. Масс-спектрометрический анализ

позволил выделить 7 профилей жирных кислот, характерных для исследуемых водорослей (рис. 3). Данные профили отличались по уровням синтеза ЭПК (0,02–2,61 мг/л) и ДГК (0,8–18,0 мг/л). Штамм BL10 водоросли *Aurantiochytrium* отличался самым высоким уровнем биосинтеза ДГК: липиды составляли 73% сухой массы, а ДГК – 29% [25].

Следует отметить, что современные биоинформационные технологии, используемые в постгеномной биологии, позволяют систематизировать и подобрать наиболее приемлемые штаммы водорослей. К настоящему времени известны геномы более 120 штаммов водорослей, причем количество установленных геномов ежегодно увеличивается. Анализ аннотаций нуклеотидных последовательностей геномов еще до проведения каких-либо экспериментов позволяет выделить штаммы, которые могут синтезировать необходимые разновидности омега-3 ПНЖК.

Например, ферменты элонгаз и десатураз принципиально необходимы для осуществления процессов биосинтеза омега-3 ПНЖК (рис. 4). Соответственно, нахождение генов, кодирующих данные ферменты, в геномах того или иного штамма водорослей имеет важное значение для оценки применимости рассматриваемого штамма для производства ЭПК, ДГК и других разновидностей омега-3 ПНЖК [22, 26].

В целом составы липидных экстрактов водорослей (в особенности бурых и красных) весьма сильно зависят от используемых штаммов. Результаты исследований составов липидных экстрактов водорослей указывают на способы подбора наиболее приемлемых штаммов и оптимальных условий культивирования микроводорослей, синтезирующих омега-3 ПНЖК.

О биодоступности омега-3 ПНЖК из липидных экстрактов

Само по себе наличие той или иной формы омега-3 ПНЖК в липидном экстракте не гарантирует полноты их усвоения организмом ребенка. Биосуемость омега-3 ПНЖК из липидных экстрактов водорослей и природных источников омега-3 ПНЖК существенно зависит от пре-

имущественной химической формы, в которой жирные кислоты накапливаются и хранятся в клетках.

Например, масляная фракция микроводорослей *Nannochloropsis oculata* содержит ЭПК, причем часть ЭПК (15%) конъюгирована с фосфолипидами и гликолипидами. Масло криля содержит ЭПК и ДГК, конъюгированные с фосфолипидами в гораздо большей степени (40%). Большая степень конъюгирования омега-3 ПНЖК в крилевом масле с липидами позволяет ожидать более высокую биодоступность омега-3 ПНЖК из криля. В действительности же биодоступность омега-3 ПНЖК из водорослевого масла, содержащего всего 15% омега-3 ПНЖК в форме гликолипидов и фосфолипидов, эквивалентна биодоступности омега-3 из масла криля, содержащего 40% омега-3 ПНЖК в составе фосфолипидов [27].

Более высокая биодоступность омега-3 ПНЖК из водорослевого масла может быть связана со специфическими длинами углеродных цепей и другими химическими особенностями гликолипидов, конъюгированных с омега-3 ПНЖК. Эти особенности молекул гликолипидов способствуют образованию более мелких мицелл (наночастиц водно-жировой эмульсии) при употреблении внутрь, по сравнению с мицеллами, образуемыми посредством фосфолипидов в составе масла криля [27].

Заметим, что процесс усвоения любых жиров у детей осуществляется посредством эмульгации жиров желчными кислотами с образованием мицелл. У детей в раннем возрасте способность организма перерабатывать жир весьма ограничена, полноценное становление этой функции осуществляется к 12–14 годам. Очевидно, что поступление омега-3 ПНЖК из водорослевого масла в виде мицелл меньшего размера повышает биодоступность омега-3 ПНЖК.

Меньший размер мицелл (т. е. более высокая степень эмульгации липидов в водном растворе) повышает не только биодоступность, но и безопасность препаратов на основе омега-3 ПНЖК из водорослей. В эксперименте показано, что липидная фракция из микроводорослей *Nannochloropsis oculata* имеет высокий профиль безопасности. Прием 250–2000 мг/кг/сут в течение 90 сут не приво-

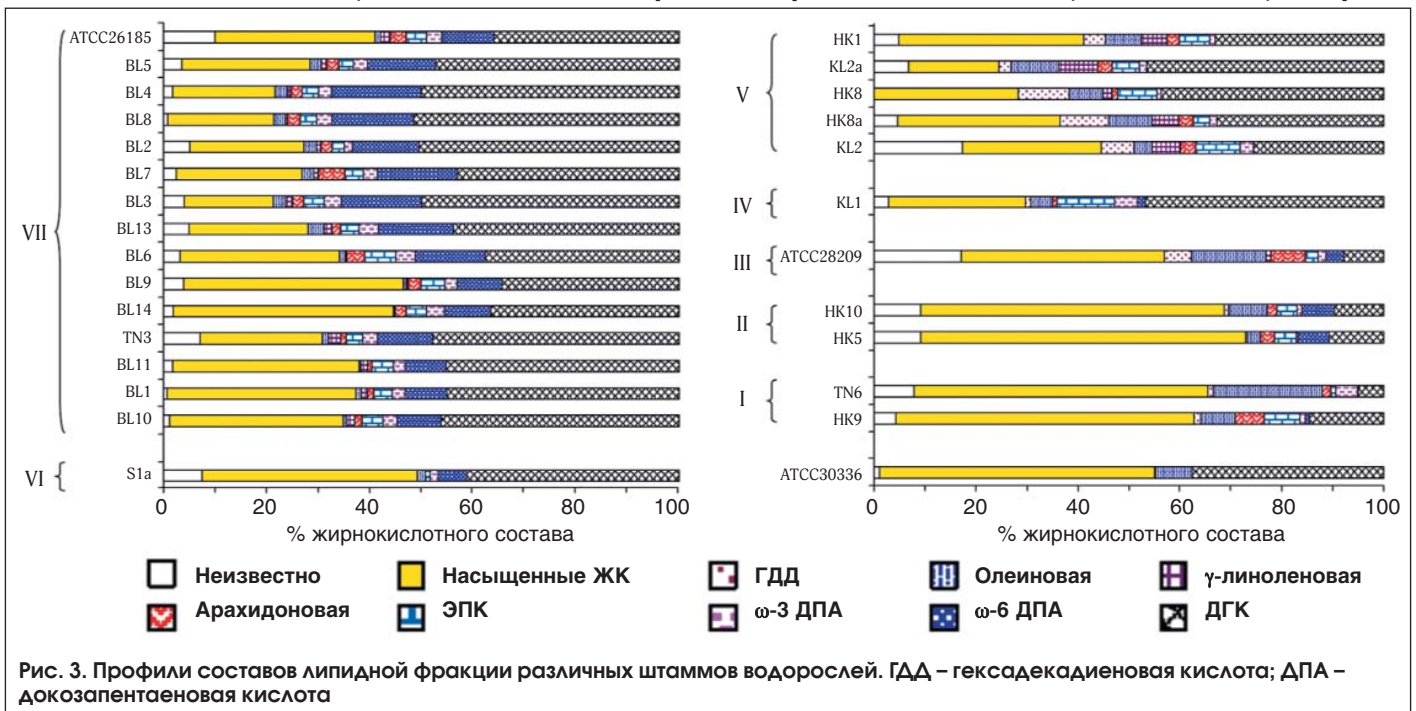


Рис. 3. Профили составов липидной фракции различных штаммов водорослей. ГДД – гексадекадиеновая кислота; ДПА – докозапентаеновая кислота

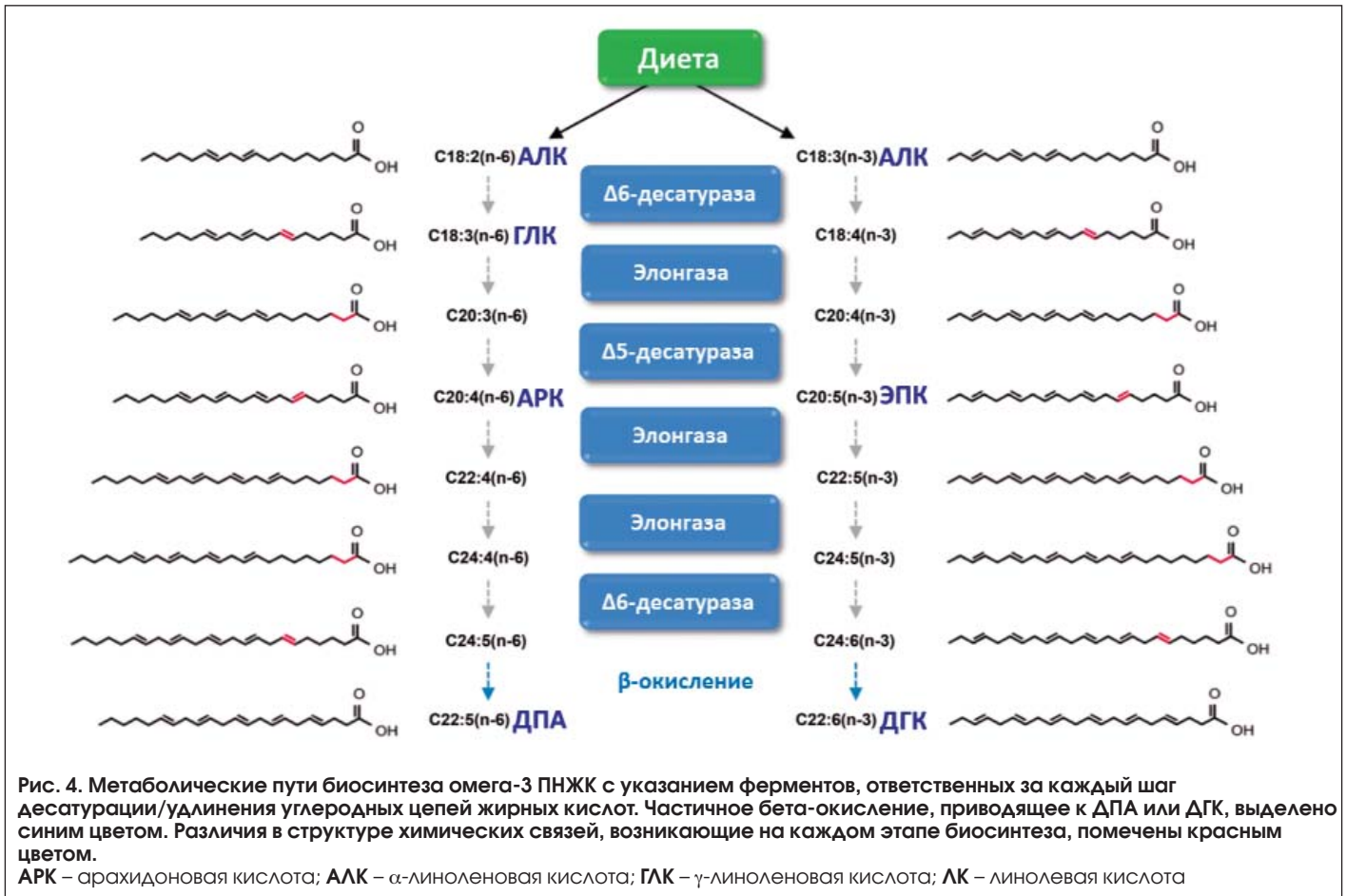


Рис. 4. Метаболические пути биосинтеза омега-3 ПНЖК с указанием ферментов, ответственных за каждый шаг десатурации/удлинения углеродных цепей жирных кислот. Частичное бета-окисление, приводящее к ДПА или ДГК, выделено синим цветом. Различия в структуре химических связей, возникающие на каждом этапе биосинтеза, помечены красным цветом.

АРК – арахидоновая кислота; АЛК – α-линоленовая кислота; ГЛК – γ-линоленовая кислота; ЛК – линолевая кислота

дил к каким-либо наблюдаемым побочным эффектам, не вызывал хромосомных aberrаций или генотоксических эффектов в тестах на эритроцитах костного мозга [28].

Экспериментальные исследования омега-3 ПНЖК в составе липидных экстрактов водорослей

Как было отмечено выше, прием в пищу водорослевого масла приводит к значительному увеличению уровней ДГК и ЭПК в эритроцитах и плазме крови [13]. Например, кормление в эксперименте маслом (17% ЭПК), полученным из водорослей *Sargassum horneri* и *Cystoseira hako-datensis*, приводило к значительному увеличению уровней ЭПК (0,53% масс, контроль – 0,14%) и ДГК (6,5%, контроль – 3,4%) в печени [29].

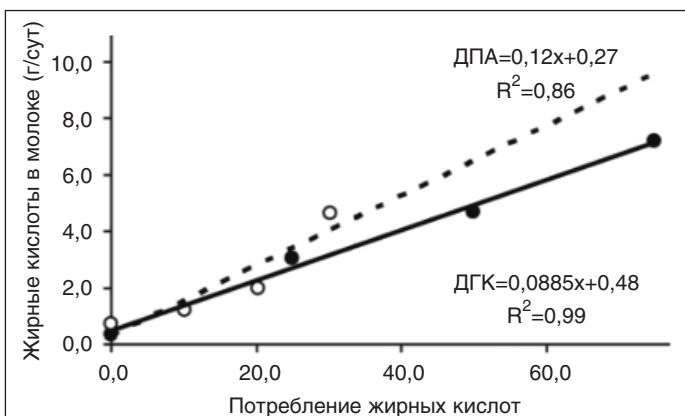


Рис. 5. Влияние потребления ДГК и ДПА в пищевом рационе коров голштинской породы (n=32) на уровни ДГК и ДПА в молоке

Важным эффектом водорослевого масла является повышение уровней ДГК и ЭПК в молоке. Например, потребление ДГК и ДПА из водорослевого масла коровами голштинской породы существенно повышает уровни ДГК и ДПА в молоке для кормления телят [30] (рис. 5).

Морские водоросли *Ascophyllum nodosum* содержат значительные количества омега-3 ПНЖК и улучшают выработку молока и профиль жирных кислот у лактирующих овцематок (n=32). Животных кормили 2 р./сут (1,8 кг/сут сена и 1 кг/сут пищевого концентрата, к которому добавлялись 25 г/сут морских водорослей *Ascophyllum* в рамках рандомизированного исследования). При приеме водорослей с высоким содержанием омега-3 ПНЖК в течение 6 нед. надои молока значительно увеличились, общее содержание насыщенных жирных кислот в молоке уменьшилось, а общее содержание ненасыщенных омега-3 ПНЖК увеличилось. В результате достигнуты достоверное повышение соотношения омега-3/омега-6 и уменьшение значений атерогенных и тромбогенных индексов [31].

Кормление морскими водорослями влияет на липидный профиль и экспрессию генов метаболизма жиров у ягнят. После отъема от матери ягнята получали либо контрольную диету (ячмень и соя), либо диету с водорослями (ячмень, соя, 3,9% водорослей). Употребление корма с водорослями было ассоциировано с подавлением экспрессии липогенных генов ацетил-СоА-карбоксилазы 1, липопротеинлипазы и стеарил-СоА-десатуразы [32].

ЭПК и ДГК в составе жирового концентрата из водорослей *Dunaliella salina* проявляют противовоспалительные свойства, включая блокаду транслокации провоспалительного транскрипционного фактора NF-kB внутрь клеточного ядра (рис. 6). Внутряядерная транслокация NF-kB

является одним из первых шагов, необходимых для активации и реализации эффектов этого провоспалительного белка. Кроме того, исследуемый жировой концентрат водорослей вызывал снижение синтеза и секреции провоспалительных цитокинов ФНО-альфа и ИЛ-6, а также ингибирование ЦОГ-2 [33].

ДГК в составе водорослевого масла улучшает результаты выполнения тестов на память. В частности, отмечено достоверное улучшение выполнения тестов на пассивное избегание ($p < 0,05$) и водный лабиринт ($p < 0,05$) [34].

Клинические исследования омега-3 ПНЖК в составе липидных экстрактов водорослей

Несмотря на то, что исследований эффектов омега-3 ПНЖК в составе водорослевого масла гораздо меньше, чем исследований эффектов омега-3 ПНЖК, полученных из рыбы, уже были проведены клинические исследования у взрослых пациентов (здоровых добровольцев и пациентов с нарушениями липидного профиля), которые указывают на позитивные эффекты липидных экстрактов водорослей.

Например, обогащение рациона питания здоровых вегетарианцев ($n=24$) ДГК в составе водорослевого масла повышает обеспеченность организма омега-3 ПНЖК и ослабляет действие факторов сердечно-сосудистого риска. В течение 6 нед. участники употребляли ДГК (1,62 г/сут) или плацебо (кукурузное масло). Потребление ДГК повышало уровни ДГК в сыворотке на 246% (от 2,4 до 8,3 г/100 г жирных кислот), а в тромбоцитарной фракции фосфолипидов – на 225% (от 1,2 до 3,9 г/100 г жирных кислот). Уровни ЭПК увеличивались на 117% в сыворотке (от 0,57 до 1,3 г/100 г жирных кислот) и на 176% в тромбоцитах (от 0,21 до 0,58 г/100 г жирных кислот). Уровни арахидоновой кислоты в сыворотке крови и тромбоцитах снижались, снижалось и значение отношения общего холестерина к холестерину в составе ЛПВП [35].

Показана успешность применения масла из микроводорослей, содержащего омега-3 ПНЖК преимущественно в форме ДГК и ЭПК, у пациентов с умеренной гипертриглицеридемией ($n=93$, уровни триацилглицеридов –

150–499 мг/дл). Группа пациентов была рандомизирована на прием масла из морских водорослей (2,4 г/сут, ДГК и ЭПК в соотношении 2,7:1) или плацебо (кукурузное масло) в течение 14 нед. Отмечены снижение уровня триглицеридов на 19% (плацебо: повышение на 3,5%, $p < 0,001$) и повышение уровня липопротеидов высокой плотности на 4,3% (плацебо: 0,6%; $p < 0,05$) [36].

Метаанализ клинических испытаний с участием здоровых добровольцев подтвердил, что ДГК в составе водорослевого масла снижает уровень триглицеридов и повышает уровень ЛПВП. Метаанализ включил 11 рандомизированных контролируемых испытаний ($n=485$); средняя доза омега-3 ПНЖК составила 1,68 г/сут. В среднем потребление ДГК было ассоциировано со снижением концентраций триглицеридов ($-0,20$ ммоль/л, 95% ДИ: $-0,27$ – $(-0,14)$) и повышением уровня ЛПВП ($+0,07$ ммоль/л, 95% ДИ: $0,05$ – $0,10$) [37].

Клиническая практика показывает, что ДГК в составе водорослевого масла положительно влияет на факторы сердечно-сосудистого риска. В дозах 1–2 г/сут ДГК водорослевого масла достоверно снижает уровни триглицеридов плазмы (-26%). Снижение уровней триглицеридов было более выражено у пациентов с гипертриглицеридемией, чем у здоровых добровольцев. Содержащее ДГК водорослевое масло также повышает уровни липопротеинов высокой плотности и липопротеинов низкой плотности в плазме крови, указывая, таким образом, на смещение липидного профиля от более атерогенного к менее атерогенному [38].

Важно отметить, что, в отличие от «рыбьего жира», водорослевое масло более безопасно и хорошо переносится пациентами: жалобы на «рыбный вкус» и отрыжку отмечаются гораздо реже. Последний факт весьма важен для соблюдения пациентом терапии с использованием высоких доз водорослевого масла (2–4 г/сут) [39], а также для использования у беременных и детей.

Таким образом, имеющиеся результаты фундаментальных и клинических исследований ЭПК и ДГК в составе липидных экстрактов водорослей указывают на выраженные антиатерогенные и противовоспалительные эффекты водорослевого масла.

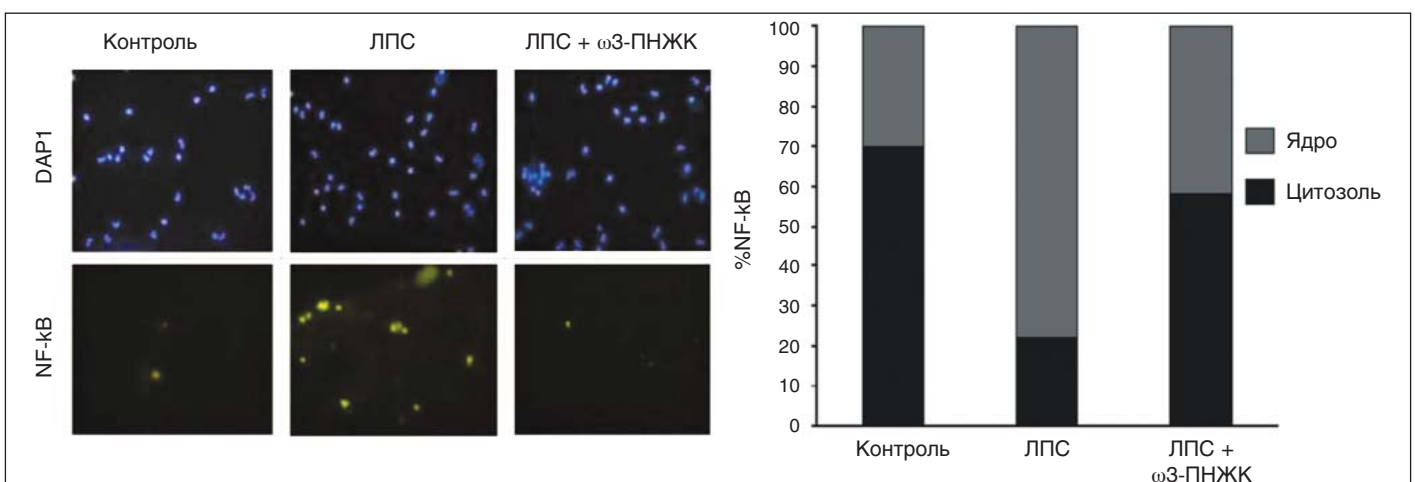


Рис. 6. Влияние омега-3 ПНЖК в составе жирового концентрата из водорослей *Dunaliella salina* на транслокацию NF-kB внутрь ядра.

Одноядерные клетки периферической крови инкубировались с добавлением или без концентрата омега-3 ПНЖК (20 мг/мл) в течение 24 ч с последующей 12-часовой обработкой бактериальными липополисахаридами, вызывающими активацию NF-kB. (А) Флуоресцентная микроскопия. Очевидно отсутствие транслокации NF-kB при предварительной обработке клеток посредством омега-3 ПНЖК. (Б) Количественная оценка внутриядерной транслокации NF-kB при обработке клеток липополисахаридами

Заключение

Высокоочищенные и стандартизированные формы омега-3 ПНЖК – важнейшие микронутриенты для использования у детей. Омега-3 ПНЖК из липидных экстрактов микроводорослей лишены аллергических свойств, присущих рыбе. Помимо более низкой аллергенности водорослевого масла, стандартизированное по ДГК и ЭПК, характеризуется рядом дополнительных преимуществ по сравнению с повсеместно используемым «рыбьим жиром».

Во-первых, микроводоросли отличаются гораздо более коротким жизненным циклом, чем любая рыба. Это позволяет значительно снизить накопление токсичных микроэлементов (ртуть, свинец и др.) в липидных экстрактах. Важной особенностью микроводорослей как источника омега-3 ПНЖК является возможность полного контроля над качеством получаемых экстрактов, в т. ч. строгий контроль над наличием загрязнений.

Во-вторых, ЭПК и ДГК в водорослевом масле представлены в виде гликолипидов, характеризующихся более высоким всасыванием, чем ДГК и ЭПК в составе «рыбьего жира». Лучшее всасывание особенно важно для детей раннего возраста и детей с нарушениями желчеотделения.

В-третьих, при назначении детям очень важно учитывать, что у водорослевого масла отсутствует «рыбный» запах, поэтому у детей будет отмечаться меньше жалоб на тошноту и отрыжку, особенно при приеме омега-3 ПНЖК в достаточно высоких дозах (1 г/сут).

В настоящее время в России уже зарегистрирован витаминно-минеральный комплекс для детей, содержащий ДГК из водорослевого масла, – Супрадин Кидс с Омега-3 и холином или Супрадин Кидс, Рыбки (производство «Байер ГМБХ», Германия). Одна порция (конфета жевательная) содержит: холина – 30 мг, ДГК – 30 мг, витамина С – 15 мг, ниацина – 4,5 мг, витамина В₆ – 0,5 мг, витамина В₁₂ – 0,25 мкг. Детям с 3 лет рекомендуется по 1 порции/сут, детям с 4 до 14 лет – по 2 порции/сут.

Литература

- Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Грачева О.Н. Мировой опыт омега-3 ПНЖК. Крупномасштабные клинические исследования омега-3 ПНЖК: об эффективности, доказательности и перспективах // Сердце: журнал для практикующих врачей. 2011. Т. 10. № 5. С. 263–272 [Gromova O.A., Torshin I.Ju., Kalacheva A.G., Gracheva O.N. Mirovoj opyt omega-3 PNZhK. Krupnomasshtabnye klinicheskie issledovaniya omega-3 pnzhk: ob jeffektivnosti, dokazatel'nosti i perspektivah // Serdce: zhurnal dlja praktikujushihh vrachej. 2011. T. 10. № 5. С. 263–272 (in Russian)].
- Громова О.А., Торшин И.Ю. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты. А la guerre comme a la guerre, n' est pas? // Земский врач. 2011. № 7. С. 28–34 [Gromova O.A., Torshin I.Ju. Omega-3 polinenasyshhennye zhirnye kisloty. A la guerre comme a la guerre, n' est pas? // Zemskij vrach. 2011. № 7. С. 28–34 (in Russian)].
- Клинические рекомендации. Аллергология / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 240 с. [Klinicheskie rekomendacii. Allergologija / pod red. R. M. Haitova, N. I. Il'inoj. M.: GJEOTAR-Media, 2006. 240 s. (in Russian)].
- Чепель Э., Хейни М., Миссах С., Сновден Н. Основы клинической иммунологии / Перевод с англ. 5-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 416 с. [Chepel' Je., Hejni M., Mishah S., Snovden N. Osnovy klinicheskoi immunologii / Perevod s angl. 5-e izd. M.: GJEOTAR-Media, 2008. 416 s. (in Russian)].
- Ulmann L., Blanckaert V., Mimouni V. et al. Microalgal Fatty Acids and Their Implication in Health and Disease // Mini Rev Med Chem. 2016; Mini Rev M.
- Misurcova L., Ambrozova J., Samek D. Seaweed lipids as nutraceuticals // Adv Food Nutr Res. 2011. Vol. 64. P. 339–355.
- Rajapakse N., Kim S.K. Nutritional and digestive health benefits of seaweed // Adv Food Nutr Res. 2011. Vol. 64. P. 17–28.
- Maruyama C., Nakano R., Shima M. et al. Effects of a Japan Diet Intake Program on Metabolic Parameters in Middle-Aged Men: A Pilot Study // J Atheroscler Thromb. 2016; in print.
- Adarme-Vega T.C., Lim D.K., Timmins M. et al. Microalgal biofactories: a promising approach towards sustainable omega-3 fatty acid production // Microb Cell Fact. 2012. Vol. 11. P. 96.
- Adarme-Vega T.C., Thomas-Hall S.R., Schenk P.M. Towards sustainable sources for omega-3 fatty acids production // Curr Opin Biotechnol. 2014. Vol. 26. P. 14–18.
- Kitessa S.M., Abeywardena M., Wijesundera C., Nichols P.D. DHA-containing oilseed: a

- timely solution for the sustainability issues surrounding fish oil sources of the health-benefitting long-chain omega-3 oils. *Nutrients*. 2014 May 22. Vol. 6(5). P. 2035–2058. doi: 10.3390/nu6052035.
- Lenihan-Geels G., Bishop K.S., Ferguson L.R. Alternative sources of omega-3 fats: can we find a sustainable substitute for fish? // *Nutrients*. 2013. Vol. 5(4). P. 1301–1315.
- Lane K., Derbyshire E., Li W., Brennan C. Bioavailability and potential uses of vegetarian sources of omega-3 fatty acids: a review of the literature // *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2014. Vol. 54(5). P. 572–579.
- Kendel M., Wielgosz-Collin G., Bertrand S. et al. Lipid Composition, Fatty Acids and Sterols in the Seaweeds *Ulva armoricana*, and *Solieria chordalis* from Brittany (France): An Analysis from Nutritional, Chemotaxonomic, and Antiproliferative Activity Perspectives // *Mar Drugs*. 2015. Vol. 13(9). P. 5606–5628.
- Liu J., Vanormelingen P., Vyverman W. Fatty acid profiles of four filamentous green algae under varying culture conditions // *Bioresour Technol*. 2016. Vol. 200. P. 1080–1084.
- Safar H., Hass M.Z., Moller P. et al. High-EPA Biomass from *Nannochloropsis salina* Cultivated in a Flat-Panel Photo-Bioreactor on a Process Water-Enriched Growth Medium // *Mar Drugs*. 2016. Vol. 14(8), pii: E144.
- Castilla Casadiego D.A., Albis Arrieta A.R., Angulo Mercado E.R. et al. Evaluation of Culture Conditions to Obtain Fatty Acids from Saline Microalgae Species: *Dunaliella salina*, *Synechocystis* sp., and *Chroomonas* sp. // *Biomed Res Int*. 2016. Vol. 2016. P. 5081653.
- Nedbalova L., Strizek A., Sigler K., Rezanka T. Effect of salinity on the fatty acid and triacylglycerol composition of five haptophyte algae from the genera *Coccolithophora*, *Isochrysis* and *Prymnesium* determined by LC-MS/APCI // *Phytochemistry*. 2016. Vol. 130. P. 64–76.
- Sharma K., Schenk P.M. Rapid induction of omega-3 fatty acids (EPA) in *Nannochloropsis* sp. by UV-C radiation // *Biotechnol Bioeng*. 2015. Vol. 112(6). P. 1243–1249.
- Chi Z., Liu Y., Frear C., Chen S. Study of a two-stage growth of DHA-producing marine algae *Schizochytrium limacinum* SR21 with shifting dissolved oxygen level // *Appl Microbiol Biotechnol*. 2009. Vol. 81(6). P. 1141–1148.
- Magnusson M., Mata L., de Nys R., Paul N.A. Biomass, lipid and fatty acid production in large-scale cultures of the marine macroalga *Derbesia tenuissima* (Chlorophyta) // *Mar Biotechnol* (NY). 2014. Vol. 16(4). P. 456–464.
- Pereira H., Barreira L., Figueiredo F. et al. Polyunsaturated Fatty acids of marine macroalgae: potential for nutritional and pharmaceutical applications // *Mar Drugs*. 2012. Vol. 10(9). P. 1920–1935.
- Tsai C.J., Sun Pan B. Identification of sulfoglycolipid bioactivities and characteristic fatty acids of marine macroalgae // *J Agric Food Chem*. 2012. Vol. 60(34). P. 8404–8410.
- Ginneken V.J., Helsen J.P., de Visser W. et al. Polyunsaturated fatty acids in various macroalgal species from North Atlantic and tropical seas // *Lipids Health Dis*. 2011. Vol. 10. P. 104.
- Yang H.L., Lu C.K., Chen S.F. et al. Isolation and characterization of Taiwanese heterotrophic microalgae: screening of strains for docosahexaenoic acid (DHA) production // *Mar Biotechnol* (NY). 2010. Vol. 12(2). P. 173–185.
- Harwood J.L., Guschina I.A. The versatility of algae and their lipid metabolism // *Biochimie*. 2009. Vol. 91(6). P. 679–684.
- Kagan M.L., Levy A., Leikin-Frenkel A. Comparative study of tissue deposition of omega-3 fatty acids from polar-lipid rich oil of the microalgae *Nannochloropsis oculata* with krill oil in rats // *Food Funct*. 2015. Vol. 6(1). P. 186–192.
- Kagan M.L., Sullivan D.W. Jr., Gad S.C., Ballou C.M. Safety assessment of EPA-rich polar lipid oil produced from the microalgae *Nannochloropsis oculata* // *Int J Toxicol*. 2014. Vol. 33(6). P. 459–474.
- Airanthi M.K., Sasaki N., Iwasaki S. et al. Effect of brown seaweed lipids on fatty acid composition and lipid hydroperoxide levels of mouse liver // *J Agric Food Chem*. 2011. Vol. 59(8). P. 4156–4163.
- [23498011] Moate P.J., Williams S.R., Hannah M.C. et al. Effects of feeding algal meal high in docosahexaenoic acid on feed intake, milk production, and methane emissions in dairy cows // *J Dairy Sci*. 2013. Vol. 96(5). P. 3177–3188.
- Caroprese M., Ciliberti M.G., Marino R. et al. Polyunsaturated fatty acid supplementation: effects of seaweed *Ascophyllum nodosum* and flaxseed on milk production and fatty acid profile of lactating ewes during summer // *J Dairy Res*. 2016. Vol. 83(3). P. 289–297.
- Urrutia O., Mendizabal J.A., Insausti K. et al. Effects of Addition of Linseed and Marine Algae to the Diet on Adipose Tissue Development, Fatty Acid Profile, Lipogenic Gene Expression, and Meat Quality in Lambs // *PLoS One*. 2016. Vol. 11(6). P. e0156765.
- Chitranjali T., Anoop Chandran P., Muralidhara Kurup G. Omega-3 fatty acid concentrate from *Dunaliella salina* possesses anti-inflammatory properties including blockade of NF-kappaB nuclear translocation // *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2015. Vol. 37(1). P. 81–89.
- Xu W., Han F., Piao W. et al. [Study of DHA algal oil compound preparation on improving memory in mice] // *Wei Sheng Yan Jiu*. 2015. Vol. 44(1). P. 86–90.
- Conquer J.A., Holub B.J. Supplementation with an algae source of docosahexaenoic acid increases (n-3) fatty acid status and alters selected risk factors for heart disease in vegetarian subjects // *J Nutr*. 1996. Vol. 126(12). P. 3032–3039.
- Maki K.C., Yurko-Mauro K., Dicklin M.R. et al. A new, microalgal DHA- and EPA-containing oil lowers triacylglycerols in adults with mild-to-moderate hypertriglyceridemia // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2014. Vol. 91(4). P. 141–148.
- Bernstein A.M., Ding E.L., Willett W.C., Rimm E.B. A meta-analysis shows that docosahexaenoic acid from algal oil reduces serum triglycerides and increases HDL-cholesterol and LDL-cholesterol in persons without coronary heart disease // *J Nutr*. 2012. Vol. 142(1). P. 99–104.
- Ryan A.S., Keske M.A., Hoffman J.P., Nelson E.B. Clinical overview of algal-docosahexaenoic acid: effects on triglyceride levels and other cardiovascular risk factors // *Am J Ther*. 2009. Vol. 16(2). P. 183–192.
- Doughman S.D., Krupanidhi S., Sanjeevi C.B. Omega-3 fatty acids for nutrition and medicine: considering microalgae oil as a vegetarian source of EPA and DHA // *Curr Diabetes Rev*. 2007. Vol. 3(3). P. 198–203.



Детских витаминов много, **Supradin Кидс один*!**



из морских водорослей

Для развития:

- памяти
- внимания
- интеллекта ребенка



Supradin® кидс рыбки. Витамины, холин и омега-3. Омега-3 кислоты являются важными структурными компонентами фосфолипидных мембран клеток тканей. Омега-3 кислоты необходимы для головного мозга и сетчатки глаз в качестве физиологически незаменимого питательного вещества для обеспечения оптимального функционирования центральной нервной системы и зрительного аппарата. Холин играет важную роль в развитии, росте, поддержании работоспособности организма. Область применения: Для реализации населению в качестве биологически активной добавки к пище – дополнительного источника холина, витаминов С, В6, В12 и ниацинамида (никотинамида). Рекомендации по применению: детям старше 3 лет – по 1 жевательной таблетке в день во время еды, детям 4-14 лет – по 2 жевательные таблетки в день во время еды. Продолжительность приема – 1 месяц. Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов, сахарный диабет, ожирение. Перед применением необходимо проконсультироваться с врачом. Ввиду наличия натуральных компонентов возможно изменение цвета и запаха продукта в течение срока годности, что не влияет на качество продукта. СГР № RU.77.99.88.003.Е.001903.04.16 от 27.04.2016 г., этикетка от 27.04.2016. АО «БАЙЕР», 107113, Россия, г. Москва, ул.3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2. L.RU.MKT.CC.05.2017.1780

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

* Содержит Омега-3 в отличие от ТОП-3 детских витаминно-минеральных комплексов БАД зарубежных компаний-производителей, см. Реестр Роспотребнадзора и сан.-эпид. службы России, апрель 2017; IMS, продажи в денежном выражении, февраль 2017.

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ





Двадцать третья Объединенная Российская гастроэнтерологическая неделя

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает Вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Двадцать третьей Объединенной Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве **с 9 по 11 октября 2017 года** в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: **проспект Вернадского, д. 84 (ст. метро «Юго-Западная»).**

Программа Недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения. В рамках Объединенной Российской гастроэнтерологической недели в нескольких залах будут проходить научные симпозиумы. Как и на предыдущих Неделях будет продолжено обсуждение стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности «Гастроэнтерология»; лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями мастер-класса. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

В период проведения Гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий.

Перед Неделями **с 6 по 8 октября 2017 года** будет проведена 104 Осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.

Вход на научные заседания Гастронедели свободный.

Почтовый адрес для переписки и справок: 119146, Москва, а/я 31, «ГАСТРО».

Телефоны для справок: +7 926 213-25-52.

Электронная почта: fin.fin@ru.net , rga-org@yandex.ru.

Адреса в интернете: www.gastro.ru , www.liver.ru.

Пустулезный псориаз и уретроокулосиновидальный синдром у ВИЧ-инфицированных пациентов. Клинико-патогенетические параллели

К.М.Н. Е.А. Бахлыкова¹, К.М.Н. М.В. Головизнин²

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» МЗ РФ

²ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

Патогенез и клинические проявления аутоиммунных синдромов на фоне ВИЧ-инфекции отличаются сложностью и многообразием. Если ревматоидный артрит (РА) и системная красная волчанка (СКВ) у больных ВИЧ-инфекцией часто стихают, то псориаз, напротив, по мере прогрессирования Т-клеточного иммунодефицита приобретает агрессивное течение, осложняется артропатией, пустулезным поражением кожи, деструкцией ногтевых пластинок. Тяжелый уретроокулосиновидальный синдром также свидетельствует о манифестации иммунодефицитного состояния у этих пациентов. Вышесказанное, вероятно, связано с тем, что при РА и СКВ, с одной стороны, и при псориазе – с другой в патогенез вовлечены «альтернативные» клоны Т-лимфоцитов (Т-клетки CD4+ при РА и СКВ и CD4 при псориазе). Последнее должно учитываться при разработке стратегий генно-инженерной «анти-Т-лимфоцитарной» терапии псориаза. В статье представлено описание клинических случаев пустулезных дерматозов, протекающих на фоне ВИЧ-инфекции. Показана необходимость обследования пациентов с различными формами пустулезных дерматозов в сочетании с поражением суставов на инфекции, передаваемые половым путем, и вирус иммунодефицита человека.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, ревматологические проявления, реактивный артрит, пустулезный псориаз, акродерматит Аллопо, уретроокулосиновидальный синдром.

Для цитирования: Бахлыкова Е.А., Головизнин М.В. Пустулезный псориаз и уретроокулосиновидальный синдром у ВИЧ-инфицированных пациентов. Клинико-патогенетические параллели // РМЖ. 2017. № 11. С. 845–849.

ABSTRACT

Pustular psoriasis and urethrookulosinovial syndrome in HIV-infected patients. Clinical and pathogenetic parallels

Bakhlykova E.A.¹, Goloviznin M.V.²

¹Tyumen State Medical University

²Moscow State Medical Stomatological University named after A.I. Evdokimov

Pathogenesis and clinical manifestations of autoimmune syndromes associated with HIV infection differ in complexity and variety. If rheumatoid arthritis (RA) and systemic lupus erythematosus (SLE) in patients with HIV infection often subsided, then psoriasis, on the contrary, acquires an aggressive course, as the T-cell immunodeficiency progresses, and it is often complicated by arthropathy, pustular lesions of the skin, destruction of nail plates. Severe urethrookulosinovial syndrome also indicates the manifestation of immunodeficiency in these patients. It is probably caused by the fact that in RA and SLE, on the one hand, and in psoriasis, on the other hand, the "alternative" clones of T-lymphocytes (CD4 + T cells in RA and SLE and CD4 in psoriasis) are involved into pathogenesis. The latter should be taken into account when developing strategies for genetically engineered "anti-T-lymphocyte" therapy for psoriasis. The article describes the clinical cases of pustular dermatoses that occur against the background of HIV infection. It is also shown that patients with various forms of pustular dermatoses in combination with joint damage need examination on sexually transmitted infections and human immunodeficiency virus.

Key words: HIV infection, rheumatological manifestations, reactive arthritis, pustular psoriasis, acrodermatitis Allopo, urethrookulosinovial syndrome.

For citation: Bakhlykova E.A., Goloviznin M.V. Pustular psoriasis and urethrookulosinovial syndrome in HIV-infected patients. Clinical and pathogenetic parallels // RMJ. 2017. № 11. P. 845–849.

В последние годы в связи с масштабным ростом заболеваемости инфекцией, вызываемой вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), клиницисты и иммунологи разных стран мира накапливают клинический материал об особенностях клинической картины этого заболевания и различных его осложнений. В настоящее время очевидно, что болезнь, ассоциированная с ВИЧ, с течением времени проходит через несколько стадий. Развернутая клиника терминальной стадии ВИЧ-инфекции – синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИДа) была описана в середине 80-х годов

XX в. как сочетание атипичной пневмоцистозной пневмонии и редкой опухоли саркомы Капоши у пациентов с очень низким содержанием Т-лимфоцитов-хелперов, несущих рецептор CD4, который, как стало известно позже, является лигандом для некоторых белков ВИЧ. Вместе с тем в те же годы стали появляться сообщения о ревматологических проявлениях СПИДа с признаками аутоиммунных реакций. Аутоиммунные проявления ВИЧ-инфекции могут показаться парадоксальными, т. к. ВИЧ вызывает в конечном итоге гибель Т-клеток-хелперов (лимфоциты CD4+), которые отвечают, в т. ч. и за аутоиммунные реак-

ции. Однако, как свидетельствуют факты, на фоне манифестации СПИДа аутоиммунная экспансия может осуществляться другими иммунокомпетентными клетками, которые также имеют аутореактивный потенциал. Кроме этого при ВИЧ-инфекции происходит выраженное снижение так называемых Т-регуляторных клеток, основная функция которых заключается в подавлении аутоиммунных реакций. Возможно, в связи с этим в ходе первичной фазы ВИЧ-инфекции в сыворотке крови могут быть обнаружены многочисленные воспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли, интерлейкин-6, интерлейкин-12 и интерферон-гамма. Все аутоиммунные синдромы (АС) при ВИЧ-инфекции, включая таковые с кожными проявлениями, можно разделить на 2 неравные группы. Первая группа АС включает изолированный реактивный артрит, синдром Шегрена, диффузный инфильтративный лимфоцитоз и пр. Эти нозологии патогенетически проявляются повышенной продукцией аутоантител, иммунных комплексов и провоспалительных цитокинов, активирующих В-лимфоциты. Они характерны для ранних стадий ВИЧ-инфекции, так называемого СПИД-ассоциированного комплекса, или пре-СПИДа. На поздних стадиях СПИДа эти болезни (наряду с ревматоидным артритом (РА)) обычно затихают. Вторая группа АС, о которой в большей степени пойдет речь в данном сообщении, включает все виды псориаза, анкилозирующие поражения позвоночника и некоторые системные васкулиты. Манифестация данных нозологий происходит чаще в развернутой стадии СПИДа при выраженном снижении уровня Т-клеток, несущих рецептор CD4, и частом сочетании с инфекционными заболеваниями, также манифестирующими у ВИЧ-инфицированных пациентов. Резкое увеличение заболеваемости спондилоартритами в сочетании с реактивным артритом и без него и, в меньшей степени, псориатическим артритом было, в частности, отмечено в связи с распространением пандемии ВИЧ в Африке. Это наводит на мысль о патогенной роли ВИЧ-инфекции при этих заболеваниях. Клинические, диагностические и рентгенологические признаки ВИЧ-ассоциированных спондилоартритов неотличимы от типичного АС, связанного с HLA-B27, хотя ВИЧ-инфицированные пациенты имеют более высокую общую частоту проявления увеита, кератодермии и онихолизиса и зачастую худший, чем у ВИЧ-негативных пациентов, прогноз. Следует отметить, что спондилоартрит обычно ассоциируется с позитивностью по HLA-B27 у людей белой расы, но не у африканцев [1].

Псориатический артрит (с поражением кожи или без такового) типичен для ВИЧ-инфицированных лиц. Распространенность псориатических изменений кожи и псориатического артрита у ВИЧ-инфицированных пациентов примерно такая же, как и у неинфицированных (от 1 до 2%), но тяжесть псориаза и псориатического артрита, ассоциированных с ВИЧ, как правило, выраженнее. Стопы и голеностопные суставы при ВИЧ-инфекции с подозрением на псориаз поражаются наиболее часто и тяжело. Артрит сопровождается интенсивными энтезопатиями и дактилитом. Энтезопатии являются одной из основных причин ограничения подвижности. Выпот в полость сустава менее распространен, но может быть обнаружен в полости голеностопного сустава и подтаранном, плюснефаланговых и межфаланговых суставах стоп. Возможно вовлечение крестцово-подвздошного сочленения и позвоночника. Рентгенологическая картина при этом может имитировать

классический псориатический артрит даже в случае отсутствия типичных кожных проявлений. Вовлечение ногтей имеет место у большинства пациентов с псориатической артропатией на фоне ВИЧ.

Уретроокулосиновиальный синдром (УС, синдром Рейтера) был первым ревматологическим синдромом, обнаруженным у больных с ВИЧ-инфекцией. Он встречается и у бессимптомных пациентов, но чаще – при клинически выраженном иммунодефиците. В случае манифестации УС без других проявлений иммунодефицита их появления следует ожидать в течение ближайших 2-х лет. Классическая триада: уретрит, артрит и конъюнктивит – встречается у некоторых ВИЧ-инфицированных больных, однако чаще имеет место неполная клиническая картина. Общим признаком УС служит олигоартрит крупных суставов (обычно лодыжек или колен). Внесуставные проявления включают баланит (*balanitis circinata*), кератодермию (*keratoderma blennorrhagicum*), стоматит и увеит. Энтезопатии, вовлечение Ахиллова сухожилия, фасций подошвы, сухожилий мышц голени, а также множественный дактилит в случае вовлечения верхних конечностей являются достаточно типичными для ВИЧ-инфекции. Синовит запястья, локтевых и плечевых суставов встречается редко, но может привести к контрактурам и анкилозам. Энтезопатии могут захватывать медиальные и латеральные надмыщелки. Клиницисты должны рекомендовать обследование на ВИЧ всем пациентам с УС, анамнез жизни которых позволяет предположить увеличенный риск ВИЧ-инфекции. Такие симптомы, как потеря веса, общее недомогание, лимфоаденопатия и диарея, могут быть у них ранними проявлениями манифестации СПИДа [1].

Гнойничковые поражения кожи при ВИЧ-инфекции у лиц с аутоиммунными синдромами и без таковых также чрезвычайно распространены. В первом случае ВИЧ-инфекция может являться триггерным фактором пустулезного псориаза. СПИД может протекать также под маской других форм пустулезных дерматозов, что представляет определенные трудности для дифференциальной диагностики, а также для лечения пациентов. Обычно заболевания протекают тяжело, имеют распространенный характер, острое течение, особенно это касается различных форм пустулезного псориаза, субкорнеального пустулезного дерматоза Снеддона – Вилькинсона, глубоких форм пиодермий, бленнорейной кератодермии. У ВИЧ-инфицированных эти нозологии имеют ряд особенностей, а именно: возникают в необычных возрастных и половых группах, протекают тяжело, плохо поддаются терапии. Присоединение инфекций, передающихся половым путем (ИППП), у данного контингента больных также обуславливает более злокачественное течение заболевания [2].

Практически неотличим от пустулезного псориаза у ВИЧ-инфицированных **акродерматит стойкий пустулезный Аллопо** – заболевание неясного генеза, характеризующееся пустулезными небактериальными высыпаниями в дистальных отделах конечностей. Это редкое заболевание с пустулезными стерильными высыпаниями на пальцах кистей или стоп, которое медленно распространяется на голени и предплечья. В дальнейшем длительная пустулизация приводит к деструкции ногтя и атрофии дистальной фаланги. Провоцирующими факторами акродерматита Аллопо служат травма, пиодермия, дефицит цинка. Заболевание развивается в любом возрасте, чаще у мужчин. Клинически проявляется пораже-

нием концевых фаланг пальцев кистей, реже стоп, пустулезного, везикулезного или эритематозно-сквамозного характера и постепенным переходом на прилегающие участки кистей и стоп без проксимального распространения. Высыпания дебутируют на концевых фалангах пальцев рук, реже ног, постепенно распространяясь на другие участки кожи ладоней и подошв. В редких случаях процесс принимает генерализованный характер. Ногтевые валики резко-гиперемированны, отечны, инфильтрированы, из-под них выделяется гной. В дальнейшем на коже всей поверхности ногтевой фаланги появляются пустулы или везикулы, которые, подсыхая, покрываются корко-чешуйками. Пальцы деформируются, принимают полусогнутое положение, концевые фаланги резко увеличиваются в размерах. Первые признаки болезни проявляются в виде маленьких пустул, после которых на эритематозном фоне остается блестящая поверхность, на ней развиваются новые пустулы. В ряде случаев наблюдаются вторичные атрофические изменения кожи. Патогномонично поражение ногтей, обычно одного пальца, приводящее к вовлечению в патологический процесс ногтевого ложа, к онихолизису и онихомадезису. Особенности клинических проявлений в основном зависят от интенсивности процессов экссудации. Если они незначительны, в очагах поражения обнаруживаются эритематозно-сквамозные изменения с усилением красноты по периферии, наслоением сухих блестящих чешуек, множественными поверхностными трещинами. Если пустулезные высыпания доминируют в клинической картине, заболевание протекает более тяжело. При длительном процессе появляются признаки атрофии кожи и мышц пальцев, мутилирующие изменения за счет трофических нарушений. Прогноз для жизни благоприятный. Однако течение длительное, часто рецидивирующее, резистентное к терапии. Спонтанное улучшение отмечается редко, а эпизоды острой пустулизации наблюдаются без видимой причины [3].

Поздняя диагностика заболеваний кожи и суставов, отсутствие полноценного обследования ВИЧ-инфицированных больных, нерациональное лечение на начальных этапах, недооценка сопутствующей патологии могут приводить к тяжелому течению основного и сопутствующих заболеваний.

Наблюдение 1

Пациентка Б., 23 года, в ноябре 2012 г. была доставлена бригадой скорой помощи в областной кожно-венерологический диспансер (ОКВД) г. Тюмени с диагнозом «распространенная пиодермия, острое течение, средней степени тяжести». При поступлении в стационарное отделение ОКВД – жалобы на высыпания на коже, корки, поражение ногтей, боли в суставах, повышение температуры тела в течение 1,5 мес. до 37,5–38° С. Из анамнеза заболевания: известно, что болеет около 1,5 мес. Свое заболевание связывает с приемом большого количества слив в пищу. Первые высыпания появились на нижних конечностях, после интенсивного расчесывания стали покрываться корками. Самостоятельно не лечилась.

Анамнез жизни: родилась и постоянно проживает в Курганской области. В 2009 г. был диагностирован гепатит В, тогда же имели место множественные переломы костей таза, бедер, голени в результате падения с высоты. Аллергоанамнез не отягощен.

Гинекологический анамнез: менструации регулярные, беременностей не было. Не замужем. Имеет постоянного полового

партнера 1979 г. р., половые связи в течение 2-х лет. Последняя половая связь – 1,5 мес. назад. Другие половые контакты не указывает. Половой партнер вызван к венерологу в ОКВД. Наследственность не отягощена.

Состояние на момент обследования: общее состояние удовлетворительное. Температура 37,6° С. Телосложение неправильное, конституция астеническая. Питание пониженное. Кожные покровы бледные, влажные, отечность, пастозность коленных, голеностопных суставов, нижней трети голени. Паховые лимфоузлы увеличены до размеров боба, тяжистые, болезненные при пальпации. ЧДД – 16 в мин, ЧСС – 76 в мин, АД – 110/70 мм рт. ст.

Локальный статус: патологический процесс носит распространенный характер с локализацией на коже красной каймы губ, предплечий, локтевых суставов, живота, бедер, голени, стоп. Красная кайма губ ярко-гиперемированна, в углах рта видны линейные язвы с серозно-геморрагическими корками. На слизистой языка заметны «географический рисунок» и складчатость. На коже предплечий, голени видны множественные высыпания, округлые очаги на фоне гиперемированной, отечной, инфильтрированной кожи, диаметром от 1 до 5 см. На поверхности кожных элементов определяется наслоение толстых коричневых чешуйко-корок – рупий. На коже бедер, голени, в области лобка, промежности локализуются сливная эритема, отечность и слоистые чешуйчатые корки. На коже околоногтевых валиков также выявляется отечность, яркая гиперемия с наслоением серовато-желтых чешуек. Ногтевые пластинки на кистях, стопах утолщены, отслаиваются от ногтевого ложа, имеют желто-серую окраску. Межфаланговые суставы первого пальца правой кисти отечны по типу «сосискообразного» пальца, межфаланговые суставы стоп также отечны, при движении тугоподвижны, болезненны. На коже в области суставов гиперемия застойно-красного цвета с наслоением корок.

Гинекологический осмотр: наружные половые органы сформированы правильно. Большие и малые половые губы резко отечны, слизистая ярко-гиперемированна, имеет зернистый рельеф. Губки уретры отечны, гиперемированны. Задняя спайка надорвана, кровоточит. Выделения из влагалища обильные, гнойно-геморрагические. Осмотр в зеркалах затруднен ввиду резкой болезненности и отказа пациентки от осмотра в зеркалах.

Данные лабораторных исследований

Рентгенография органов грудной клетки: легкие без очаговых и инфильтративных теней, синусы свободны, сердце в норме.

Электрокардиограмма: синусовая тахикардия, ЧСС – 103 в мин.; признаки нагрузки на правое предсердие.

Общий анализ крови: лейкоциты – $4,7 \times 10^9$ /л; эритроциты – $3,07 \times 10^{12}$ /л; гемоглобин – 93 г/л; гематокрит – 17,9%; тромбоциты – 200×10^9 /л; э-О, п-2, с-79, л-12, м-6, СОЭ – 69 мм/ч, анизоцитоз, пойкилоцитоз.

Общий анализ мочи: pH – 6,5, прозрачная, уд. вес – 1030, белок – 0,3 г/л, сахар – отрицательный результат, уробилиноген – 17 мкмоль/л, лейкоциты – 25/мкл, кетон – 0,5 ммоль/л, нитраты – положительный результат.

Биохимический анализ крови: общий билирубин – 9 мкмоль/л, прямой – 1 мкмоль/л, АСТ – 29 Ед/л, АЛТ – 33 Ед/л, щелочная фосфатаза – 124 Ед, серомукоид – 0,67 Ед, СРБ – 4 мг/л, креатинин – 128 мкмоль/л, натрий – 133, калий – 4,1, хлор – 97, мочевины – 5,7 – ммоль/л, сахар – 5,3 ммоль/л. РМП, ИФА на сифилис суммарный – отрицательный результат; РИФ на хламидии – положительный результат; ПЦР на хламидии – положительный результат.

Мазок на микрофлору. Уретра: лейкоциты 6–8 в поле зрения (п/зр), эпителий 2–4 в п/зр. Шейка матки: лейкоциты 40–60 в

п/зр., эпителий 6–8 в п/зр. Задний свод влагалища: лейкоциты 20–24 в п/зр., эпителий 2–4 в п/зр, трихомонады – обнаружены, микрофлора (gram+) – умеренная.

Бактериологический посев чешуек кожи и ногтевых пластинок: рост грибов рода *Candida albicans*. Кал на яйца глистов: не обнаружены.

РИФ на герпес 1-го и 2-го типа: обнаружены.

ИФА на *Chl. Trachomatis*: IgA не обнаружены, IgG 1:5 ОП, 0,367/0,290.

РНК ВИЧ методом ПЦР: обнаружена в концентрации $2,14 \times 10^5$ копий/мл.

Иммунограмма: CD4 – 252/109/л, CD8 – 488/109/л, CD4/CD8: 0,52.

Консультирована специалистом Центра по борьбе со СПИДом (ЦПБС), предварительный диагноз: ВИЧ-инфицирование, стадия 4а, фаза прогрессирования. После выписки рекомендовано дальнейшее наблюдение и лечение в ЦПБС для проведения антиретровирусной терапии.

На основании анамнеза, клинико-лабораторных исследований установлен **диагноз**: Реактивный артрит, уретросиновиальный синдром, острое течение, средней степени тяжести (артрит, уретрит, вульвит, кератодермия бленнорейная распространенная). Хламидийная инфекция нижних отделов мочеполового тракта. Урогенитальный трихомониаз. Урогенитальный герпес, обострение. ВИЧ-инфицирование, стадия 4а, фаза прогрессирования. Кандидозный онихомикоз, паронихии. Гипохромная анемия легкой степени тяжести (рис. 1–3).

Лечение: раствор (р-р) натрия тиосульфата 30%, 10,0 в/в, №10; р-р хлорида натрия 0,9%, 400,0 + дексаметазон 8 мг, в/в капельно, № 5, ежедневно; р-р хлорида натрия 0,9%, 200,0 + р-р аскорбиновой кислоты 5%, 4,0, в/в капельно, № 5, ежедневно; доксицилин 0,1 по 1 капсуле 2 р./сут 21 день; раствор метронидазола 100,0 – 2 р./сут, в/в капельно, № 6; капсулы диклофенак-ретард 0,1, 1 р./сут, 10 дней; итраконазол 0,1, 2 р./сут, 21 день; метронидазол 0,25 по 2 таб. 2 р./сут, 5 дней; ацикловир 200 мг, 3 р./сут, 7 дней; флуконазол 150,0, 1 р./сут, через 3 дня, № 3. Местно: тетрациклиновая мазь под повязку. На ногтевые пластинки и околоногтевые валики 5% раствор йода, крем клотримазол. Выписана с улучшением: на коже лица, предплечий произошло отторжение корок, на коже туловища, конечностей на месте бывших очагов отмечено появление вторичных буроватых пятен, сохраняется эритема околоногтевых валиков, ногтевые пластинки желтого цвета. В области наружных половых органов произошла полная эпителизация эрозий с сохраняющейся вторичной эритемой.



Рис. 1. Пациентка Б. Уретроокулосиновиальный синдром на фоне ВИЧ-инфекции. Артрит I пальца кисти. Кератодермия. Кандидозные онихии и паронихии

Наблюдение 2

Больной В., 35 лет, поступил в ОКВД г. Тюмени в июне 2015 г., жалобы на высыпания на коже, болезненность в области кистей и стоп, изменение ногтей, боли в суставах. Ухудшение состояния отмечает около 3 нед., когда на стопах появилось мокнутие. Болен в течение года, когда впервые отметил высыпания на волосистой части головы, боли в суставах. Обследовался у ревматолога, поставлен диагноз «псориазический артрит», в связи с чем получает терапию метотрексатом в дозе 15 мг/нед. Состоит на учете в ЦПБС с 2014 г. с диагнозом: «ВИЧ-инфицирование, стадия неизвестна». В анамнезе отмечена симптоматическая лобная эпилепсия, последствия закрытой черепно-мозговой травмы, ушиб головного мозга в 2014 г.

Локальный статус: патологический процесс имеет распространенный характер. На коже волосистой части головы локализуется диффузная бляшка ярко-красного цвета, с инфильтрацией и обильным серебристо-белым шелушением. На туловище множество бляшек ярко-красного цвета с шелушением. На коже концевых фаланг кистей и стоп выявляются яркая гиперемия, шелушение, экссудация, мокнутие. Околоногтевые валики и ногтевые ложа ярко-гиперемированны, отечны. Ногтевые пластинки рук и ног желтого цвета, тотально утолщены за счет подногтевого гиперкератоза, крошатся со свободного края, на некоторых пальцах



Рис. 2. Пациентка Б. Уретроокулосиновиальный синдром на фоне ВИЧ-инфекции. Поражение суставов пальцев стоп по типу «сосискообразного» пальца



Рис. 3. Пациентка Б. Уретроокулосиновиальный синдром на фоне ВИЧ-инфекции. Сливная эритема в области коленных суставов, множественные высыпания с признаками отшелушивания на коже голени

отсутствуют. При надавливании на ногтевые пластинки стоп выделяется гнойное отделяемое. Индекс PASI 45,0 балла.

Диагноз: Псориаз бляшечный, прогрессирующая стадия. Акродерматит пустулезный Аллопо, гнойная форма, средней степени тяжести. Псориаз артралгический. ВИЧ- инфекция (рис. 4, 5).

После проведенного лечения выписан с клиническим улучшением кожного процесса. Гиперемия и инфильтрация в области бляшек уменьшились, на волосистой части головы регрессировали, сохраняется гиперемия ногтевых лож и околоногтевых валиков. Ногтевые пластинки частично отторглись, сохраняется умеренное среднеластинчатое шелушение. На кистях и стопах сохраняется ограничение подвижности в межфаланговых суставах. Индекс PASI 14,4 балла.

Заключение

Псориаз с клинико-патогенетической точки зрения часто включается в группу системных аутоиммунных заболеваний, куда входят РА, системная красная волчанка (СКВ) и другие болезни соединительной ткани. Клинико-патогенетическая общность этих нозологических единиц является отправной точкой в стратегии современной терапии псориаза генно-инженерными биологическими препаратами, многие из которых уже зарекомендовали себя в ревматологии. Действительно, на клеточном и молекулярном уровне при псориазе внутри папулы обнаружены активированные кератиноциты, экспрессирующие антигены HLA-DR и другие рецепторы активации, выявляемые, в

частности, на активированных синовиоцитах при ревматоидном артрите [4]. Вместе с тем накопление данных об особенностях течения аутоиммунных синдромов на фоне ВИЧ-инфекции позволило заметить и существенные различия между проявлениями болезней соединительной ткани: по мере снижения уровня клеток CD4+ активность РА и СКВ у ВИЧ-инфицированных больных стихает, а активность псориаза в условиях CD4+Т-клеточного иммунодефицита, наоборот, нарастает. Вышеуказанное противоречие может быть объяснено, в частности, тем, что патогенез псориаза и аутоиммунных ревматических заболеваний может быть обусловлен участием разных Т-клеточных популяций. Если при РА и СКВ главным фактором, провоцирующим аутоиммунноагрессию, являются Т-лимфоциты CD4+, то активность псориаза, вероятно, связана с экспансией других клонов – Т-лимфоцитов гамма/дельта, клеток CD8+CD4– или натуральных киллеров, локальная активность которых выявлена при псориазе [5]. Эти суждения имеют не только теоретическое значение – они должны быть учтены при составлении схем генно-инженерной биологической терапии псориаза, дабы не усугублять иммунодефицитное состояние, важное в патогенезе этой нозологии. Как показано выше, псориаз в развернутой стадии СПИДа приобретает упорное, рецидивирующее течение, осложняется пустулезными высыпаниями на коже и слизистых оболочках, снижением массы тела, лимфаденопатией и диареей. Эти признаки, возможно, связаны с активацией гноеродной флоры кожи, присоединением других сопутствующих инфекций [6]. В этой связи пациенты с тяжелыми формами пустулезного дерматоза, сопровождающегося поражением суставов, должны быть тщательно обследованы, в т. ч. на ИППП [7]. С клинической точки зрения манифестация пустулезных дерматозов является маркером развития тяжелого Т-клеточного иммунодефицита у ВИЧ-инфицированных пациентов. Их несвоевременная диагностика и неправильная тактика лечения могут усугубить состояние пациентов и привести к неблагоприятным исходам.

Литература

1. Rashmi M. Maganti, John D. Reveille, Frances M. Williams. The Changing Spectrum of Rheumatic Disease in HIV Infection // *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008. Vol. 4(8). P. 428–438.
2. Лезвинская Е.М., Балданова Т.А., Корж В.В. Случай гангренозной пиодермии у больного СПИДом, перенесшего сифилис // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2008. №2. С. 65–67 [Lezvin'skaja E.M., Baldanova T.A., Korzh V.V. Sluchaj gangrenoznoj piodermii u bol'nogo SPIDom, perenesshego sifilisa. *Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej*. 2008. №2. S. 65–67 (in Russian)].
3. Gluckman S.J., Heymann W. Diagnosis: acrodermatitis continua of Hallopeau // *Clin Infect Dis*. 2001. Vol. 32. P. 505.
4. Головизнин М.В. «Периферизация» процессов Т-клеточной селекции Т-лимфоцитов как причина развития аутоиммунных заболеваний // *Иммунология*. 1993. №5. С. 4–8 [Goloviznin M.V. «Periferizacija» processov T-kletochnoj selekcii T-limfocitov kak pricina razvitiya autoimunnyh zabozevanij // *Immunologija*. 1993. №5. S. 4–8 (in Russian)].
5. Головизнин М.В. Ретровирусная трансформация процессов Т-клеточной селекции как причина прогрессирования синдрома приобретенного иммунодефицита // *Иммунология*. 1996. №5. С. 13–18 [Goloviznin M.V. Retrovirusnaja transformacija processov T-kletochnoj selekcii kak pricina progressirovanija sindroma priobretennogo immunodeficita // *Immunologija*. 1996. №5. S. 13–18 (in Russian)].
6. Головизнин М.В. Инфекция как пусковой фактор аутоиммунных заболеваний, обусловленных патологией Т-клеточной селекции // *Иммунология*. 1996. №1. С. 12–17 [Goloviznin M.V. Infekcija kak puskovoj faktor autoimunnyh zabozevanij, обусловленных патологией Т-клеточной селекции // *Immunologija*. 1996. №1. С. 12–17 (in Russian)].
7. Бутов Ю.С. Кожные болезни и инфекции, передающиеся половым путем. М.: Медицина, 2002. С. 333–336 [Butov Ju.S. *Kozhnye bolezni i infekcii, peredajushhiesja polovym putem*. М.: Medicina, 2002. S. 333–336 (in Russian)].



Рис. 4. Пациент В. Акродерматит пустулезный стойкий Аллопо на фоне ВИЧ-инфекции. Поражение кистей и ногтевых пластинок



Рис. 5. Пациент В. Акродерматит пустулезный стойкий Аллопо. Поражение пальцев стоп и ногтевых пластинок

Дерматомиозит: клинический случай и обзор литературы

К.м.н. Е.В. Орлова, к.м.н. Л.Р. Плиева, П.М. Пятилова, М.Г. Новосартян

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

Дерматомиозит (ДМ) – системное прогрессирующее заболевание, характеризуется преимущественным поражением поперечнополосатой и гладкой мускулатуры с нарушением двигательной функции, а также кожи. У 60% населения с классическим ДМ поражения кожи и мышц появляются одновременно, крайне редко отмечается форма ДМ, проявляющаяся поражением только кожи. ДМ распространен во всех климатических и географических зонах земли и стоит на третьем месте среди системных заболеваний соединительной ткани после системной склеродермии. Заболевание может развиваться в любом возрасте, чаще встречается у женщин. Частота заболеваемости в популяции составляет 1,8 случаев на 100 000 пациентов в год. В этиопатогенезе заболевания значимыми являются иммунная и инфекционная теории. В данной статье описывается случай редко встречающейся формы амиопатического ДМ, для которого характерно поражения кожи, без типичного для ДМ поражения мышц. По разным данным, длительность поражения кожи миозита составляет от 6 до 24 мес. и более. Чаще встречается у азиатского населения. Рассматриваются актуализированные вопросы этиологии и патогенеза, приведена современная международная классификация, описан алгоритм диагностического поиска и лечения данного заболевания.

Ключевые слова: аутоиммунное заболевание, дерматомиозит, амиопатический дерматомиозит, кожные симптомы, гелиотропная сыпь, симптом Готтрона, признак «шали», симптом «кобуры», «рука механика», синдром Тибьержа-Вейссенбаха, мышечная слабость, актуальное лечение. **Для цитирования:** Орлова Е.В., Плиева Л.Р., Пятилова П.М., Новосартян М.Г. Дерматомиозит: клинический случай и обзор литературы // РМЖ. 2017. № 11. С. 850–852.

ABSTRACT

Dermatomyositis: a clinical case and literature review
Orlova E.V., Plieva L.R., Pyatilova P.M., Novosartian M.G.

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

Dermatomyositis (DM) is a systemic progressive disease characterized by a predominant lesion of the striated and smooth musculature with impaired motor function and skin lesion. In 60% of the population with classical DM the lesions of the skin and muscles appear simultaneously, the form of DM which manifests itself only by the skin lesion is extremely rare. DM is common in all climatic and geographical zones of the earth and takes the third place after systemic scleroderma among systemic diseases of connective tissue. The disease can develop at any age, and it is more common in women. The incidence rate in the population is 1.8 cases per 100,000 patients per year. The immune and infectious theories are significant in the etiopathogenesis of the disease. This article describes the case of a rare form of amyopathic dermatomyositis, which is characterized by skin lesions, without a typical DM lesion of the muscles. According to various data, the duration of skin lesions without symptoms of myositis is 6 to 24 months and more. It is more common in the Asian population. The article considers the actual issues of etiology and pathogenesis, the modern international classification, the algorithm of diagnostic search and treatment of this disease.

Key words: autoimmune disease, dermatomyositis, amyopathic dermatomyositis, skin symptoms, heliotrope rash, Gottron sign, «shawl» symptom, «holster» symptom, «Mechanic hand», Tibierge-Weissenbach syndrome, muscle weakness, topical treatment.

For citation: Orlova E.V., Plieva L.R., Pyatilova P.M., Novosartian M.G. Dermatomyositis: a clinical case and literature review // RMJ. 2017. № 11. P. 850–852.

Дерматомиозит (ДМ) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся поражением кожи и мышечной слабостью [1]. Частота встречаемости ДМ составляет 1,8 случая на 100 000 пациентов в год [2]. Женщины заболевают в 2 раза чаще мужчин. Пик заболеваемости приходится на возраст от 40 до 50 лет [3, 4].

Этиопатогенез

Существуют иммунная и инфекционная теории, объясняющие происхождение ДМ.

Иммунная теория гласит: наиболее существенное значение имеют гуморальные иммунные нарушения, связанные с отложением иммунных комплексов в мелких со-

судах, с активацией комплемента и развитием васкулопатии, сопровождающейся воспалительной инфильтрацией скелетных мышц (преобладают CD4+ Т-лимфоциты, макрофаги и В-лимфоциты) [5].

Инфекционная теория опирается на описание пациентов с ДМ и полимиозитоподобными синдромами у пациентов, инфицированных вирусом Коксаки, парвовирусом В19, вирусом Эпштейна – Барр, вирусом иммунодефицита человека и вирусом Т-клеточной лейкемии человека I типа [6].

Предрасполагающими, или триггерными, факторами развития болезни являются: обострение очаговой инфекции, физические и психические травмы, переохлаждение, перегревание, гиперинсоляция, вакцинация, лекарственная аллергия [7].

Общепринятой **классификации** ДМ нет, однако ряд авторов выделяют следующие клинические формы:

- 1) классический ДМ, в т. ч., возможно, связанный с системными заболеваниями соединительной ткани и злокачественными опухолями;
- 2) ювенильный ДМ;
- 3) амиопатический ДМ (КАДМ) [8].

Клиническая картина

У 60% населения с классическим ДМ поражение кожи и мышц появляется одновременно. В 30% случаев высыпания предшествуют миозитам, и у 10% пациентов мышцы поражаются раньше кожи [9].

Поражение мышц сопровождается следующими симптомами:

- симптомом «рубашки»: больной не может приподнять руки, когда одевается;
- симптомом «лестницы»: больной не может подняться по лестнице из-за неуверенной, «утиной» походки.

Кожные проявления ДМ разнообразны:

- признак «шали»: часто зудящая, симметричная, сливная, макулярная фиолетовая эритема, поражающая кожу на разгибательных поверхностях пальцев, кистей и предплечий; кожу лопаток, дельтовидных областей, задней поверхности лопаток и шеи;
- симптом Готтрона: яркая эритема, чаще на лице, шее, в зоне декольте, на плечах, над суставами, особенно проксимальными межфаланговыми и пястно-фаланговыми, на наружной поверхности бедер и голени;
- симптом «очков»: периорбитальный отек и эритема, имеющая лиловый или вишнево-красный оттенок;
- «рука механика»: капилляриты, шелушение и трещины на подушечках пальцев и ладонях;
- симптом «кобуры»: сливная, макулярная фиолетовая эритема на латеральной поверхности бедер;
- синдром Тибьержа – Вейссенбаха: кальциноз пораженных тканей;
- шелушение на волосистой части головы, которое может сопровождаться нерубцовой алопецией [6].

Диагностика

Диагностические критерии ДМ и полимиозита (ПМ) были разработаны А. Bohan и J.B. Peter в 1975 г. и в последующем дополнены Tanimoto et al. (1995).

Кожные критерии:

- гелиотропная сыпь (красно-фиолетовая отечная эритема на верхних веках);
- симптом Готтрона (красно-фиолетовая кератическая атрофическая эритема над разгибательными поверхностями суставов пальцев);
- эритема разгибательной поверхности суставов (приподнятая красно-фиолетовая эритема над локтями и коленями).

Критерии ПМ:

- проксимальная мышечная слабость (верхних или нижних конечностей);
- повышение уровня сывороточной КФК или альдолазы;
- мышечная боль (пальпаторная или спонтанная);
- миогенные изменения на электромиографии (ЭМГ): короткая продолжительность, полифазные потенциалы моторных единиц со спонтанными фибрилляционными потенциалами;
- положительные анти-Jo1-аутоантитела;

- недеструктивный артрит или артралгии;
- признаки системного воспаления (лихорадка, СОЭ, уровень СРБ).

Для постановки диагноза ДМ необходимо сочетание как минимум одного из кожных критериев с четырьмя критериями ПМ (чувствительность 98,9%, специфичность 95,2%) [10].

В отличие от классического варианта, КАДМ характеризуется типичным для ДМ поражением кожи при явном отсутствии поражения мышечных волокон. По разным данным, длительность поражения кожи без симптомов миозита составляет от 6 до 24 мес. и более. Чаще встречается у азиатского населения [11]. По данным литературы, выявление у больных позитивности по анти-CADM-140 (MDA5) антителам рассматривается как фактор риска идиопатических воспалительных миопатий [12].

Стандартными диагностическими критериями КАДМ являются:

- типичная для ДМ сыпь;
- гистологическое исследование биоптата кожи: редукция капиллярной сети, отложение мембраноатакующего комплекса на капиллярах и вдоль дермально-эпидермального соединения, вариабельная кератиноцитная картина мембраноатакующего комплекса;
- гистологическое исследование биоптата мышцы не соответствует вероятному или достоверному ДМ;
- отсутствие мышечной слабости;
- нормальный уровень креатинфосфокиназы (КФК);
- нормальная ЭМГ-картина [13].

Лечение ДМ требует индивидуального подхода с учетом остроты, длительности и характера заболевания. Препараты выбора – глюкокортикоиды короткого действия: преднизолон, метилпреднизолон. При резистентности к высоким дозам глюкокортикоидов возможно применение цитостатиков. Наиболее часто применяют метотрексат и азатиоприн [14].

Клиническое наблюдение

Больная Е., 64 года, госпитализирована в кожно-венерологическое отделение № 2/2 клиники кожных и венерических болезней (ККВБ) им. В.А. Рахманова 11.01.2016. При поступлении предъявляла жалобы на высыпания на коже волосистой части головы, лица, груди, шеи, разгибательной поверхности верхних конечностей и внутренней поверхности бедер, сопровождающиеся умеренной болезненностью и зудом. Семейный анамнез не отягощен. Сопутствующие заболевания: сахарный диабет 2-го типа, хронический холецистит, артериальная гипертензия II степени, экстирпация матки по поводу фибромиомы (1993 г.).

Анамнез заболевания: считает себя больной с октября 2012 г., когда впервые, на фоне активной инсоляции (во время 3-недельного пребывания в Австралии), отметила появление высыпаний на коже груди, лица и кистей. При обращении к дерматологу обсуждались диагнозы: системная красная волчанка, дерматомиозит, саркоидоз кожи. Была выполнена биопсия кожно-мышечного лоскута плеча с последующим гистологическим исследованием. Заключение: имеются некоторые черты, свойственные поражениям из группы коллагенозов (красной волчанки, дерматомиозита).

Пациентка была направлена к ревматологу. Антинуклеарный фактор (АНФ) от 10.07.2013: 1/1280 (норма – 1/160). Выставлен диагноз «кожная красная волчанка; АНФ+», назначено лечение плаквенилом (400 мг/сут в течение 2-х месяцев, далее поддерживающая доза 200 мг/сут в течение 2-х лет) – без эффекта, процесс прогрессировал. В июле 2015 г. повторно обратилась к ревматоло-



Рис. 1. Внешний вид больной Е.

а - сливная, макулярная фиолетовая эритема на груди, в зоне декольте, на поверхности которой отмечаются множественные телеангиэктазии;
 б - периорбитальная область с шелушением на поверхности;
 в - шелушение и диффузное разряжение волос на коже волосистой части головы



Рис. 2. Изменения кистей больной Е.

а - телеангиэктазии в области проксимальных околоногтевых валиков пальцев рук;
 б - сливная макулярная розово-фиолетовая отечная эритема над межфаланговыми и пястно-фаланговыми суставами, распространяющаяся линейно над сухожилиями разгибателей кисти и пальцев

гу. Выполнены анализы: ревмопробы от 18.07.2015: Антистрептолизин-О (АСЛ-О) – отрицательный, Ревматоидный фактор (РФ) – отрицательный, С-реактивный белок – отрицательный. Назначен метилпреднизолон в дозе 4 мг/сут, который пациентка самостоятельно отменила через месяц в связи с отсутствием эффекта.

11.01.2016 г. обратилась в ККВБ им. В.А. Рахманова. При осмотре обратили на себя внимание: на коже плеч, груди, в зоне декольте, кистей, бедер – сливная, макулярная фиолетовая эритема, на поверхности которой отмечаются множественные телеангиэктазии; легкая отечная эритема кожи лица, особенно периорбитальной области с шелушением на поверхности; на коже волосистой части головы – шелушение и диффузное разряжение волос (рис. 1); в области проксимальных околоногтевых валиков пальцев рук – телеангиэктазии; над межфаланговыми и пястнофаланговыми суставами, распространяющаяся линейно над сухожилиями разгибателей кисти и пальцев – сливная макулярная розово-фиолетовая отечная эритема (рис. 2).

Проводился дифференциальный диагноз между амиопатическим дерматомиозитом и эритематозом.

Проведено дополнительное лабораторно-инструментальное обследование.

- Глубокая диагностическая биопсия подкожно-жировой клетчатки и прилегающей мышечной ткани в очаге в области плеча:

- результат гистологического исследования биоптата: эпидермис с очаговым уменьшением слоев, небольшой гиперкератоз, акантоз, дермоэпидермальный стык уплотнен, в дерме незначительные лимфомакрофагальные инфильтраты расположены периваскулярно или рядом с волосными фолликулами. Заключение: изменения неспецифичны;

- данные иммуногистохимического исследования биоптата: Ig – умеренное накопление в сосочковом слое дермы (диффузно и гранулярно), в базальной мембране нет, распространенная фиксация в ядрах кератиноцитов всех слоев эпидермиса; IgM – незначительно в

дермоэпидермальной зоне; IgA – следы в сосочковом слое дермы, в составе крупных гиалиновых телец; С3с-компонент комплемента – незначительно в сосочковом и сетчатом слоях дермы; фибрин – фиксация в сосудах дермы. Заключение: иммуноморфологическая картина не противоречит диагнозу «красная волчанка».

- МСКТ органов грудной клетки: КТ-признаки нерезко выраженной лимфаденопатии внутригрудных лимфатических узлов.

- ЭКГ: ритм синусовый. Умеренные изменения в миокарде.

- ЭМГ: в обследованных мышцах признаки неактивного первичного мышечного процесса.

- Денситометрия: показатели в пределах возрастной нормы.

- Капилляроскопия: миопатический тип (наиболее часто подобные изменения встречаются при ДМ).

- anti-CMV IgG: 616,1 Ед/мл ($\geq 6,0$ – положительно), anti-CMV IgM: отрицательно, anti-HSV (1-го и 2-го типа) IgG: 17,7 индекс позитивности ($>1,1$ – положительно), anti-HSV (1-го и 2-го типа) IgM: отрицательно, anti-EBV IgG-EBNA (ядерный белок): 429 Ед/мл (>20 – положительно), anti-EBV IgM-VCA (капсидный белок): <10 Ед/мл.

- Биохимический анализ крови: альбумин – 59,8%; $\alpha 1$ – 3,9%; $\alpha 2$ – 9,0%; $\beta 1$ – 10,4%; γ – 16,9%; КФК общая – 94 ед/л; АСТ – 19 ед/л; АЛТ – 21 ед/л; ЛДГ – 375 ед/л; билирубин общий – 8,1 мкмоль/л; креатинин – 0,69 мг/дл; альбумин – 44,5 г/л; белок общий – 69,5 г/л; КА – 2,83; глюкоза – 8,6 ммоль/л; холестерин – 7,3 ммоль/л; триглицериды – 2,80 ммоль/л; ЛПНП – 4,14 ммоль/л; ЛПОНП – 1,27 ммоль/л; ЛПВП – 1,91 ммоль/л.

Учитывая типичную клиническую картину, капилляроскопию, ЭМГ, был выставлен окончательный диагноз «амиопатический дерматомиозит» и проведено лечение: метилпреднизолон 24 мг/сут и курс лечебного плазмафереза № 5. На фоне лечения отмечался выраженный положительный эффект в виде регресса высыпаний на 70%.

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

Тридерм®



бетаметазона дипропионат 0,05%
гентамицина сульфат 0,1%
клотримазол 1%

**ДОКАЗАНО
КЛИНИЧЕСКИ
ПРОВЕРЕНО
ВРЕМЕНЕМ**

- **Тройной эффект:
противовоспалительный,
антибактериальный,
противогрибковый¹**
- **Быстрый результат²**
- **Не содержит парабенов¹**
- **Эффективность
доказана клинически³**



Краткая инструкция по применению препарата ТРИДЕРМ®

Действующее вещество: бетаметазона дипропионат – 0,943 мг (эквивалентно 0,5 мг бетаметазона), клотримазол – 10 мг гентамицина сульфат – в эквиваленте 1,0 мг (1000 ME) гентамицина основания. Форма выпуска/Лекарственная форма: крем 15 г для наружного применения; мазь 15 г для наружного применения. Показания к применению: дерматозы, осложненные инфекциями, вызванными чувствительными к препарату возбудителями, или при подозрении на такие инфекции, в том числе – простой и аллергический дерматиты, атопический дерматит (в т.ч. диффузный нейродермит), ограниченный нейродермит, экзема, дерматомикозы (дерматофитии, кандидоз, разноцветный лишай), особенно при локализации в паховой области и крупных складках кожи; простой хронический лишай (ограниченный нейродермит). Противопоказания: повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата; туберкулез кожи; кожные проявления сифилиса; ветряная оспа, простой герпес; кожные поствакцинальные реакции; детский возраст (менее 2 лет); открытые раны (для мази). С осторожностью: беременность (особенно в I триместре), детский возраст (> 2 лет), длительное лечение, применение на больших участках кожи или при нарушении целостности кожных покровов, использование окклюзионных повязок (особенно у детей). Применение во время беременности и лактации: применение Тридерма во время беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода. Способ применения и дозы: наносить тонким слоем на всю пораженную поверхность кожи и окружающую ткань два раза в день – утром и на ночь. Для обеспечения эффективности лечения ТРИДЕРМ® необходимо применять регулярно. Продолжительность терапии зависит от размера и локализации поражения, а также, реакции пациента. Если клиническое улучшение не наступает после 3–4 недель лечения, это может служить поводом для уточнения диагноза. Побочное действие: очень редко при применении Тридерма отмечаются: чувство жжения, эритема, эксудация, нарушение пигментации и зуд. Побочные реакции, встречающиеся при применении местных ГК (особенно при применении окклюзионных повязок): чувство жжения, зуд, сухость кожи, фолликулит, гипертрихоз, угри, гипопигментация, периоральный дерматит, аллергический контактный дерматит, мацерация кожи, развитие вторичной инфекции, атрофия кожи, стрии, потница. Побочные реакции, обусловленные клотримазолом: эритема, ощущение покалывания, появление волдырей, шелушение, локальный отек, зуд, крапивница, раздражение кожи. Побочные реакции, обусловленные гентамицином: преходящее раздражение кожи (эритема, зуд), обычно не требующее прекращения лечения. Рег. удостоверение: крем П N013502/01, мазь П N013503/01.

1. Инструкция к препарату Тридерм®

2. Бунгуров Н.В., Кениксфест Ю.В., Кохан М.М., Хосеева Е.Н., Гришаева Е.В. Комбинированная наружная терапия осложненных дерматозов. Клиническая дерматология и венерология, 2005, 2, С. 33-37.

3. Барабанов Л. Г. Эффективность применения крема Тридерм® в дерматологической практике. Третий съезд дерматологов и венерологов Республики Беларусь (к 100-летию со дня рождения академика А.Я. Прокопчука), Минск, 18-20 декабря 1996 года. – Минск, 1996. – С. 140-141.

АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, строение 2. Тел.: 8 (495) 231 12 00, факс: 8 (495) 231 12 02 LRU.MKT.CC.07.2015.0830

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

Возможности лечения и профилактики рецидивов поверхностных микозов кожи

К.м.н. Е.И. Касихина

ФГБУ ДПО ЦГМА Управления делами Президента РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

В статье представлены данные рандомизированных клинических исследований, подтверждающие эффективность и безопасность 1% крема циклопирокс (Батрафен®), используемого для наружной терапии поверхностных микозов кожи дерматофитной и недерматофитной этиологии. Циклопирокс относится к химическому классу гидроксипиридонов с уникальным многоуровневым противогрибковым механизмом действия, отличающим его от других наружных антифунгальных препаратов. Циклопирокс и его соль циклопироксоламин обладают умеренным противовоспалительным действием, доказанным в клинических исследованиях, а также *in vitro*. В обзоре приведены данные исследований, посвященных детальному изучению фармакодинамики и микологической активности препарата в различных слоях кожи. При меньшей эффективности по сравнению с системными антимикотиками циклопирокс обладает выгодным соотношением пользы и риска благодаря хорошей переносимости и полному отсутствию серьезных неблагоприятных эффектов.

В профилактике рецидивов после проведенного наружного полноценного лечения поверхностных микозов кожи важная роль отводится ундециленовой кислоте – неспецифическому компоненту врожденной иммунной системы кожи. Являясь физиологичным продуктом, ундециленовая кислота с успехом применяется в дерматологической практике в лекарственной форме мазь (противогрибковый препарат Микосептин®) для лечения и профилактики рецидивов поверхностных микозов у взрослых и детей старше 2-х лет. Ундециленовая кислота и ее соли оказывают выраженное фунгистатическое действие в отношении дерматофитов.

Ключевые слова: дерматофитии, наружная терапия, циклопирокс, ундециленовая кислота, клинические исследования, профилактика рецидивов.

Для цитирования: Касихина Е.И. Возможности лечения и профилактики рецидивов поверхностных микозов кожи // РМЖ. 2017. № 11. С. 854–858.

ABSTRACT

The possibilities of treatment and prevention of relapses of superficial skin mycoses

Kasikhina E.I.

Central State Medical Academy of the Facilities and Property Management Office under the RF President, Moscow

Central State Medical Academy of the Facilities and Property Management Office under the RF President, Moscow

The article presents data of randomized clinical trials confirming the efficacy and safety of 1% cream of cyclopyrox (Batrafen) used for external therapy of superficial mycoses of skin of dermatophyte and non-dermatophytic etiology. Cyclopyrox belongs to the chemical class of hydroxypyridones with a unique multilevel antifungal mechanism of action, different from other external antifungal agents. Cyclopyrox and its salt, cyclopyroxolamine, has a moderate anti-inflammatory effect, proven in clinical studies as well as *in vitro*. The review presents the data of studies of pharmacodynamics and mycological activity of the drug in various layers of the skin. Despite the lower efficacy of cyclopyrox compared to systemic antimycotics, it has a good benefit / risk ratio due to its excellent tolerability and complete absence of serious adverse effects.

A part of the article is devoted to the prevention of relapses after a complete external treatment of superficial skin mycoses, it describes an important role played by undecylenic acid, a nonspecific component of the innate immune system of the skin. As a physiological product, undecylenic acid is successfully used in dermatological practice in the form of ointment (antifungal drug Mikoseptin) for the treatment and prevention of relapses of superficial mycoses in adults and children over 2 years of age. Undecylenic acid and its salts have a pronounced fungistatic effect against dermatophytes.

Key words: dermatophytosis, external therapy, cyclopyrox, undecylenic acid, clinical studies, prevention of relapses.

For citation: Kasikhina E.I. The possibilities of treatment and prevention of relapses of superficial skin mycoses // RMJ. 2017. № 11. P. 854–858.

Введение

Поверхностные микозы кожи по праву могут считаться междисциплинарной проблемой во всем мире: у 20% населения Земли регистрируются те или иные грибковые поражения кожи, волос и ногтей. Для многих стран мира микозы кожи, вызываемые дерматофитами, – важная проблема общественного здравоохранения. Доля поверхностных микозов в структуре дерматологических заболеваний составляет 37–40% [1, 2].

В структуре дерматофитий лидируют микозы стоп, их доля в общем числе обращений – 80%. Риск заболеть микозами стоп многократно возрастает у лиц с сопутствующими заболеваниями и удваивается каждые 10 лет жизни. Так, доля микозов стоп среди 7–10-летних составляет

1,8%, среди 14–17-летних – 13,4% и среди юношей и девушек 15–18 лет – 17,1% [3]. Это объясняется популяризацией спорта, посещением бассейнов, саун, бань, а также ростом числа эндокринно-метаболических заболеваний и хронических воспалительных болезней кожи. Инфекционные заболевания, вызываемые микроорганизмами рода *Trichophyton*, включают не только микоз стопы (так называемая стопа атлета) и онихомикоз, но также инфекционные заболевания паховой области (дерматомироз паховый), которые широко распространены среди лиц мужского пола. Кроме того, существует проблема развития патологического процесса на коже верхней части тела (микоз гладкой кожи туловища), особенно среди молодых людей, занимающихся спортивной борьбой, частота встречаемо-

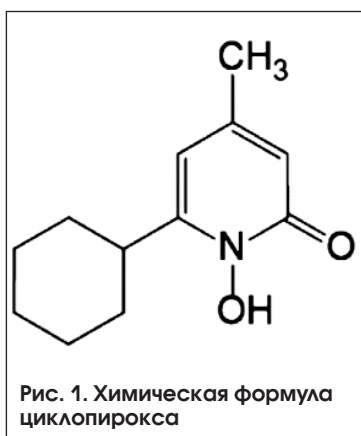
сти данной патологии у этого контингента варьирует в диапазоне от 24 до 77% [4].

Лечение

Существует мнение, что системные противогрибковые препараты более эффективны для лечения поверхностных микозов кожи, чем топические средства, и, следовательно, должны рассматриваться как препараты выбора, но следует не забывать о возможности развития побочных реакций. Так, например, частота возникновения нежелательных реакций при приеме системного тербинафина составляет около 10% (самыми грозными осложнениями являются агранулоцитоз и синдром Стивенса – Джонсона). Оральные азолы (в частности, флуконазол и итраконазол) могут вызывать по меньшей мере одну неблагоприятную реакцию примерно у 39% пациентов: сыпь, гепатотоксичность и ряд других вплоть до тератогенного эффекта. Кроме того, существует высокий риск взаимодействия с другими лекарственными препаратами при их одновременном приеме [5].

Следовательно, использование современных наружных противогрибковых средств для лечения поверхностных микозов (терапия первой линии) представляется более рациональным, поскольку эти средства способны обеспечить клиническое и микологическое излечение, сопоставимое с системной терапией, и при этом без развития побочных эффектов.

Механизм противогрибкового действия большинства топических антимикотиков, используемых в клинической практике, сходен и основан на ингибировании биосинтеза или молекулярного взаимодействия с эргостеролом – основным компонентом грибковой клеточной мембраны. Единственным классом топических противогрибковых средств с иным механизмом действия являются гидроксипиридоны. Известный представитель этого класса в России – циклопирокс (Батрафен®), выпускаемый в различных лекарственных формах для наружного применения (рис. 1). К гидроксипиридонам также относятся рилопирокс (экспериментальный препарат, находится на доклиническом этапе испытаний) и менее известный в России октопирокс, который в последнее время проходит доклинические и клинические исследования [6]. Циклопирокс, включая его соль циклопироксоламин, – относительно старое противогрибковое средство, разработанное в конце 1960-х годов [7]. Начиная с 1976 г. проведены многочисленные клинические исследования эффективности препарата при лечении поверхностных микозов, результаты опубликованы в журнале *Arzneimittel Forschung* в 1981 г. [7, 8].



Поскольку оламин не изменяет фармакологических свойств циклопирокса в любом соотношении, между этими двумя формами не проводится никакого различия и в научной литературе обычно используется термин «циклопирокс» (ciclopirox). Препарат до сих пор является объектом научных и клинических исследований по изучению его механизма действия и эф-

фективности при различных инфекционных состояниях, вызванных поверхностными грибами.

Циклопирокс – современное фунгицидное средство, активное в отношении дерматофитов (*Trichophyton rubrum*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *T. mentagrophytes*) и недерматофитов (дрожжеподобных и мицелиальных грибов, плесеней). Значения фунгицидных концентраций при однодневном применении превышают максимальную плазменную концентрацию в 20–30 раз. Циклопирокс также активен в отношении *Malassezia furfur* и некоторых устойчивых к азолам видов *Candida spp.* (*C. glabrata* и *C. krusei*), некоторых штаммов грамположительных (включая резистентные штаммы *Staphylococcus aureus*) и большинства штаммов грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Klebsiella aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Gardnerella vag.*), действует бактериостатически. Для лечения грибковых поражений кожи (разноцветный лишай, кандидоз кожи и дерматофитии) циклопирокс в виде крема наносят на пораженные области кожи 2 р./сут. После нанесения крема участок кожи подсушивают. Лечение обычно продолжают в течение 2-х недель до исчезновения всех симптомов заболевания. Затем для предотвращения рецидива циклопирокс применяют еще в течение 1–2-х недель.

С помощью ряда экспериментальных фармакологических и клинических исследований были изучены особенности проникновения циклопирокса крема в разные слои кожи [9]. А. Täuber et al. в 2015 г. проанализировали проницаемость и проникновение циклопироксоламина *in vitro* через кератиновые пленки и пластины бычьих копыт, которые явились моделями искусственных ногтей, а также рогового слоя кожи человека. Композиции состояли из полксамера 407 (P407), двойной дистиллированной воды, пропиленгликоля, изопропилового спирта и триглицеридов со средней длиной цепи в заданных соотношениях. Все составы имели полутвердую и жидкую консистенцию и были изотропны под поляризационным микроскопом. При включении циклопироксоламина, составы становились более мягкими, а величина предела текучести снижалась. Данные исследований проницаемости через кератиновые пленки и пластины показали более высокую скорость проницаемости для 8% лака, но способность сохранять терапевтические уровни препарата в кератине были выше для 1% крема циклопирокс [9].

Радиологические исследования трупной кожи человека показали, что концентрации 70–600 мг/мл обнаруживаются в верхних слоях эпидермиса уже в течение 1–2 ч после местного применения и что эти высокие концентрации сохраняются в течение всего периода лечения на поверхности кожи, в волосяных фолликулах и эпидермисе. Концентрации препарата уменьшаются с увеличением глубины кожи, но в пределах 20–30 мг/мл (значительно превышающих минимальные ингибирующие концентрации для чувствительных организмов) определяются в сосочковом слое дермы. Трансэпидермальная проницаемость 1% крема циклопирокс, нанесенного различными способами, была изучена *in vitro* и *in vivo* в нескольких клинико-фармакологических исследованиях [10, 11]. Показано, что через 1,5–6 ч после нанесения на кожу концентрация крема превышает минимальную подавляющую концентрацию (МПК) в отношении патогенных грибов во много раз (МПК для дерматофитов, грибов рода кандиды, плесневых и

дрожжеподобных грибов – 0,98–3,9 мкг/мл, для микоплазмы и *Trichomonas vaginalis* – 7,8–31,3 мкг/мл). При нанесении циклопирокса на обширные поверхности (750 см²) и на длительное время (6 ч и более) препарат может обнаруживаться в крови (1,3% дозы), при этом 94–97% его связывается с белками плазмы. Период полувыведения составляет около 1,7 ч. Способность всасываться – 1,3–2,4%. Метаболиты препарата в виде глюкуронидов выводятся из организма через почки.

Циклопирокс отличается низкой растворимостью в воде. Лекарственная форма 1% крем (что соответствует 0,77% активного вещества) представляет собой эмульсию по типу «масло в воде», где активный ингредиент растворен в парафине. Клиническая эффективность топических форм циклопирокса отражена в табл. 1. Необходимо отметить, что в доступных источниках опубликовано около 20 рандомизированных, двойных слепых и плацебо-контролируемых клинических исследований антифунгальной активности циклопирокса при лечении микозов кожи (кандидоза кожи, микозов стоп, разноцветного лишая и микозов кожи туловища и других локализаций). Клиническое и микологическое выздоровление в отдаленные сроки составляет 30–90%.

В последнее десятилетие вырос интерес к циклопироксу как к эффективному средству для лечения себорейного дерматита. В связи с этим было проведено 13 рандомизированных клинических испытаний, в которых приняли участие более 3200 человек [12]. Изучается лечебный эффект циклопирокса как альтернативы кетоконазолу в терапии себорейного дерматита, поскольку он подавляет рост дрожжеподобных грибов *Malassezia spp.* [13]. При проведении испытания циклопирокса его МПК в отношении *M. globosa* и *M. restricta* составила 7,3 мг/мл [14]. Результаты клинических испытаний показали эффективность циклопирокса, аналогичную кетоконазолу с относительным увеличением субъективного облегчения симптомов себорейного дерматита из-за присущих циклопироксу противовоспалительных свойств [13].

Также неоднократно проводилась оценка безопасности препарата. В литературе описаны явления контактного дерматита, встречающиеся не чаще 5% в исследуемой по-

пуляции. Безопасность циклопирокса при аппликациях на кожу была тщательно изучена еще в 1985 г. Jue S.G. et al. [15]. Препарат хорошо переносился пациентами. Неблагоприятные эффекты ограничивались локальными реакциями, характеризующимися раздражением, покраснением, болью, жжением или зудом, и возникали у 1% пациентов.

Оценка безопасности циклопирокса в лечении поверхностных микозов, в т. ч. себорейного дерматита, была проведена А.К. Gupta et al. [16, 17]. Побочные явления в исследованиях были редкими. Самые распространенные жалобы, включая жжение, раздражение, покраснение, боль или зуд, возникали менее чем у 5% пациентов. Сообщения об аллергическом контактном дерматите в литературе встречаются редко, проявления быстро разрешались после отмены циклопирокса и лечения дерматита [18, 19].

С целью профилактики грибковых инфекций у лиц с высоким риском их возникновения 1% крем циклопирокс рекомендуют применять еще в течение 1–2-х недель после исчезновения всех клинических симптомов. В состав вспомогательных веществ крема циклопирокс включена молочная кислота, оказывающая благоприятный эффект на рН и барьерные функции кожи.

Противорецидивное лечение

Профилактика рецидива микозов после адекватно проведенной антимикотической терапии с каждым годом становится актуальнее и требует от практического врача определенных знаний. К группе риска относят пациентов пожилого и старческого возраста, которым по ряду причин противопоказаны системные антимикотики, пациенты с сахарным диабетом, гипотиреозом, хронической венозной недостаточностью. Следует помнить, что защитная функция кожных покровов и слизистых оболочек обеспечивается не только их анатомическими, физиологическими особенностями, но также неспецифическими (постоянство рН-среды, присутствие лизоцима, ундециленовой кислоты и т. д.) и специфическими (секреторный IgA) факторами защиты. Исследованиями показано, что полноценно зрелая кожа характеризуется наличием водно-липидной мантии и физиологическими значениями рН 4,5–6,0 [20]. Кислая рН необходима для эффективного функционирования ферментов в роговом слое (в частности, мирамидазы), компонентов врожденной иммунной системы (лизоцима и лактоферрина, антимикробных пептидов), обеспечивая адекватную защитную функцию рогового слоя и подавляя колонизацию и адгезивную активность патогенов (липофильных грибов и дерматофитов, *S. aureus*). Рядом исследований показано, что ферменты верхних слоев эпидермиса оптимально функционируют при уровне рН 5,6. Кислотность кожи более постоянная в областях, где функционируют эккринотельные железы. В местах локализации апокринотельных желез уровень рН изменчив и ближе к слабощелочному. В подмышечных впадинах с приближением полового созревания уровень рН приближается к нейтральному, а во время пубертата становится щелочным. Чем выше содержание солей в поте, тем он менее кислый (важно при патологии почек). Пот, выделяемый при действии высокой температуры, имеет значимо низкий рН (кислую реакцию), чем выделяемый при физических нагрузках или под влиянием медикаментов. Приуроченность очагов дерматофитий к тем или иным участкам кожного покрова определяется микротравмами, измененным сало- и потоотделением, нарушением процессов деления клеток кожи.

Таблица 1. Показатели микологической и клинической эффективности (выздоровление) циклопирокса при поверхностных микозах (по данным рандомизированных клинических исследований)

Авторы, год	Диагноз	Форма, доза, длительность	Компаратор	Эффективность, %
Kligman et al., 1985 [22]	Микоз стоп	1% крем 2 р./сут, 4 нед.	Клотримазол 1% крем	91 vs 84
Bogaert et al., 1986 [23]	Микоз кожи	1% крем 2 р./сут, 4 нед.	Плацебо	61 vs 14 (p<0,001)
Altmeyer et al., 1990 [24]	Микоз кожи	1% спрей 1 р./сут, 2–4 нед.	Фентиконазол 2% спрей	90 vs 92
Aly et al., 2003 [19]	Микоз стоп (стопа атлета)	0,77% гель 2 р./сут, 4 нед.	Плацебо	60 vs 6 (p<0,05)
Gupta et al., 2005 [25]	Микоз стоп (стопа атлета)	0,77% гель 2 р./сут, 4 нед.	Плацебо	50 vs 12,5

На формирование pH и функционирование противогрибковой врожденной защиты влияет синтезируемая организмом ундециленовая кислота – одноосновная карбоновая кислота с низкой молекулярной массой. Являясь физиологичным продуктом, ундециленовая кислота с успехом применяется в дерматологической практике в лекарственной форме как мазь (противогрибковый препарат Микосептин®) для лечения и профилактики поверхностных микозов у детей старше 2-х лет. Ундециленовая кислота и ее соли оказывают выраженное фунгистатическое действие в отношении дерматофитов рода *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*.

Микосептин® благодаря уникальному физиологическому химическому составу не утратит активности со временем. Входящая в состав средства ундециленовая кислота является физиологичным фактором для поддержания кислой pH кожи, которая, в свою очередь, влияет на процесс адекватной кератинизации, предотвращает избыточную трансэпидермальную потерю жидкости и натурального увлажняющего фактора (NMF). Для грибов-ксерофилов нарушение вышеуказанных процессов создает благоприятные условия для размножения. Осмопротекторы (молочная кислота, ундециленовая кислота, аминокислоты NMF, липиды) нарушают адаптацию мицелиальных и дрожжевых грибов в роговом слое, индуцируя образование в клетке гриба особых стрессовых белков. Адгезивные свойства грибов зависят от температуры окружающей среды, влажности, завышения показателей pH кожи, длительности контакта и соотношения клеток эпителия хозяина и клеток гриба, т. е. массивности обсеменения [21]. Роль ундециленовой кислоты заключается в нарушении адгезии грибов к клеткам рогового слоя, поэтому препараты с ее содержанием с успехом применяются для профилактики поверхностных микозов в группах риска (в т. ч. у лиц, склонных к гиперкератозу и сухости кожи). Цинк, входящий в состав мази Микосептин®, оказывает вяжущее действие, снижая, таким образом, проявления признаков раздражения кожных покровов, способствуя более быстрому заживлению микродефектов.

Для лечения поверхностных дерматофитий мазь Микосептин® наносят на чистую, сухую поверхность пораженной кожи 2 р./сут. Продолжительность курса лечения составляет 4–6 нед. После исчезновения клинических проявлений заболевания, для предотвращения рецидива ре-

Таблица 2. Рекомендуются схемы применения мази Микосептин® для лечения поверхностных микозов кожи

Показание	Схема лечения
Сквамозно-гиперкератотическая форма микоза стоп	Наносить 2 р./сут, в течение 4–6 нед. После исчезновения клинических проявлений заболевания наносить мазь 1 р./сут в течение 1 нед., далее – через день или 2 р./нед. в течение 1 мес.
Экссудативно-дисгидротическая форма микоза стоп	После купирования экссудативных проявлений наносить мазь 1 р./сут в течение 1 нед., далее – через день или 2 р./нед. в течение 1 мес.
Микоз кожи (крупных складок, туловища, конечностей)	Наносить 2 р./сут в течение 4–6 нед.

Батрафен крем – универсальное* средство для лечения дерматомикозов разной этиологии



Широкий спектр противогрибковой активности¹

Антибактериальное действие позволяет снизить вероятность присоединения вторичной бактериальной инфекции^{1,2}

Благоприятный профиль безопасности, проверенный временем – клинические исследования проводятся с 1980-х годов²

Микосептин – отличный выбор для лечения дерматофитий у всей семьи



Разрешен к применению с 2-х лет³

Двухкомпонентный состав: противогрибковое и вяжущее действие для ускорения заживления кожных покровов³

Возможность курсового приема для профилактики рецидивов³

* Циклопирокс проникает в глубокие слои кожи и создает эффективные антифунгицидные концентрации, превышающие минимальную ингибирующую концентрацию для наиболее значимых клинически возбудителей дерматомикозов^{1,2} Широкий спектр активности см. также в инструкции

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Батрафен® крем. Рег. уд. П N014812/01.2.
2. Subissi A, Monti D., Togni G. et al. Ciclopirox Recent Nonclinical and Clinical Data Relevant to its Use as a Topical Antimycotic Agent. Drugs. 2010; 70(16): 2133-2152.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Микосептин. Рег. Уд. П N012407/01

Информация предназначена для специалистов здравоохранения 125009, Москва, ул. Тверская, д.22, тел: +7 495 721-14-00, Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция) SARU.CCIC.17.04.0555

комендуется наносить мазь 1 р./сут в течение недели и далее – через день или 2 р./нед. в течение 1 мес. (табл. 2).

По рекомендации специалиста возможно использовать ундециленовую кислоту как средство вторичной профилактики, т. е. у пациентов, уже перенесших онихомикоз или микозы другой локализации. Особенно это касается лиц из групп риска, часто посещающих бассейны, спортивные залы. Частое и длительное пребывание в бассейне способствует развитию инфекционных заболеваний паховой области (дерматомикоз паховый), которые широко распространены у лиц мужского пола. Первичная профилактика грибковой инфекции у пациентов, ранее не болевших микозами, включает соблюдение санитарно-гигиенических норм: использование индивидуальной удобной обуви, одежды и предметов обихода, гигиену стоп, уход за ногтями, предотвращение травматизации кожи и ногтей.

Заключение

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в системной терапии микозов, лечение дерматофитий редко обходится без наружной терапии. Поздняя обращаемость больных к микологу и дерматологу, самолечение или неудачно протеченный процесс (например, онихомикоз) зачастую приводят к хроническому воспалительному процессу с преобладанием застойных сквамозно-гиперкератотических явлений. Наиболее перспективно применение антимикотических препаратов с уникальным сочетанием антибактериального и противовоспалительного действия: 8% лак, 1% крем циклопирокс (Батрафен®). Учитывая, что в

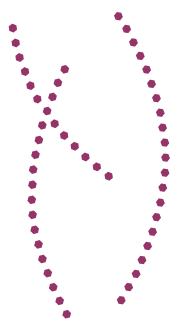
большинстве случаев противогрибковая терапия назначается на продолжительное время, врачу важно убедиться в отсутствии лекарственной устойчивости дерматофитов к препарату. Рядом микробиологических исследований доказано отсутствие формирования резистентности к циклопироксу [2]. С позиций доказательной медицины в терапии дерматомикозов и онихомикозов циклопирокс является одним из наиболее эффективных современных наружных противогрибковых препаратов, используемых для лечения поверхностных микозов.

Учитывая, что большинство поверхностных микозов лечатся амбулаторно, рациональный подход к профилактике рецидива не менее важен, чем базовый курс лечения. С этой целью после исчезновения клинических проявлений заболевания, для предотвращения рецидива рекомендуется наносить мазь Микосептин® 1 р./сут в течение недели, далее – через день или 2 р./нед. в течение 1 мес. Антимикотик Микосептин® благодаря своему уникальному химическому составу – сочетанию ундециленовой кислоты и ундецилената цинка – способствует не только устранению инфекта, но и формирует условия, неблагоприятные для существования грибов.

Литература

1. Havlickova A., Czaika V.A., Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide // Mycoses. 2008. Vol. 51(4). P. 2–1511.
2. Ghannoum M., Isham N. Fungal Nail Infections (Onychomycosis): A Never-Ending Story? // PloS Pathog. 2014. Vol. 10(6). P. 104–113.

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



IFDC MOSCOW
2017

19-20
ОКТАБРЯ
2017 ГОДА

VIII

Межрегиональный форум
дерматовенерологов
и косметологов

УЛ. НОВЫЙ АРБАТ, Д.36
ЗДАНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА МОСКВЫ

WWW.MOSDERMA.RU

Протективные эффекты эмолентов

Профессор Е.Ф. Лукушкина, к.м.н. В.В. Мещерякова

ФГБОУ ВО «НижГМА» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

Нормальное функционирование живого организма возможно только в условиях защиты от повреждающих факторов внешней среды. Кожа – первый барьер между организмом и окружающей средой. Ежедневно кожа подвергается воздействию агрессивных факторов внешней среды, сталкивается с аллергенами и патогенными микроорганизмами, состояние кожи отражает состояние внутренних органов. Наиболее чувствительна к действию ирритантов кожа детей ввиду своих анатомо-физиологических особенностей. Тонкость рогового слоя, низкая активность местного иммунитета, нейтральный pH, обилие капилляров, рыхлость и гидрофильность кожи детей предрасполагают к воспалению кожи в ответ на действие внешних раздражителей и эндогенных факторов. На долю дерматитов различного генеза приходится до 50% всех случаев заболеваний кожи. В настоящее время в арсенале врача-педиатра для лечения дерматита содержится множество наружных лекарственных средств, обладающих лечебным и профилактическим действием. Один из таких препаратов – декспантенол, обладающий дерматопротективным, регенерирующим и противовоспалительным свойствами. Синтетический аналог помогает восполнить дефицит естественной пантотеновой кислоты, которая участвует в метаболизме липидов поверхности кожи, ускоряет процесс регенерации кожи, способствует восстановлению ее баланса и увеличивает прочность волокон дермы.

Ключевые слова: кожа, эпидермис, дерма, дети, дерматит, эмоленты, декспантенол.

Для цитирования: Лукушкина Е.Ф., Мещерякова В.В. Протективные эффекты эмолентов // ПМЖ. 2017. № 11. С. 859–864.

ABSTRACT

Protective effects of emollients

Lukushkina E.F., Meshcheryakova V.V.

Nizhny Novgorod State Medical Academy

Normal functioning of a living organism is possible only in conditions of protection from damaging environmental factors. Skin is the first barrier between the body and the environment. Every day the skin is exposed to aggressive environmental factors, contacts with allergens and pathogenic microorganisms, the skin condition reflects the condition of internal organs. The skin of children is most sensitive to the action of irritants, in view of its anatomical and physiological characteristics. Fine stratum corneum, low activity of local immunity, neutral pH, abundance of capillaries, looseness and hydrophilicity of the children's skin predispose to skin inflammation in response to the action of external stimuli and endogenous factors. Dermatitis of various genesis accounts for up to 50% of all cases of skin diseases. Currently, the arsenal of a pediatrician for the treatment of dermatitis contains many external medicinal products that have a curative and preventive effect. One of these drugs is dexpanthenol, which has dermatoprotective, regenerating and anti-inflammatory properties. Synthetic analogue helps to fill the deficiency of natural pantothenic acid, which participates in lipid metabolism of the skin surface, accelerates the process of skin regeneration, helps restore its balance and increases the strength of the dermis fibers.

Key words: skin, epidermis, dermis, children, dermatitis, emollients, dexpanthenol.

For citation: Lukushkina E.F., Meshcheryakova V.V. Protective effects of emollients // RMJ. 2017. № 11. P. 859–864.

Введение

Кожа представляет собой высокоорганизованный защитный орган, обеспечивающий, прежде всего, физический барьер между организмом и окружающей средой. Кожа – самый большой по площади орган человека. Выполняя множество функций, кожа ежедневно подвергается воздействию агрессивных факторов внешней среды, сталкивается с аллергенами и патогенными микроорганизмами, состояние кожи отражает состояние внутренних органов [1]. Справиться с нагрузкой коже удается не всегда, результатом чего может стать развитие дерматита – одного из наиболее распространенных заболеваний кожи у детей. «Дерматит» – термин общий и используется для определения заболеваний кожи различного генеза. Дерматит – воспаление кожных покровов, которое развивается под воздействием внешних раздражающих факторов или внутренних причин организма.

В практической деятельности врачи-педиатры используют различные эмоленты для улучшения состояния кожи у детей разных возрастов с дерматитами различного генеза. Чтобы понять, сможет ли крем улучшить состояние кожи, необходимо вспомнить особенности структуры и функции детской кожи.

Особенности строения и функции детской кожи

Детская кожа отличается от взрослой по своему строению и функционированию. Кожа ребенка, как и кожа взрослого человека, состоит из трех последовательно расположенных слоев: эпидермиса, дермы и подкожной жировой клетчатки [2].

Эпидермис представлен многослойным плоским ороговевающим эпителием. Основным клеточным элементом эпителия – кератиноцит. В эпидермисе различают пять слоев клеток, каждый из которых представляет собой определенную стадию дифференцировки кератиноцитов. Кератиноциты обеспечивают постепенный рост и замену верхнего слоя ко-

жи, защищают кожу от внешних воздействий окружающей среды и обеспечивают адекватный ответ на внутренние потребности организма. Кератиноциты соединены друг с другом посредством цементирующего вещества, в состав которого входят липиды: керамиды, незаменимые жирные кислоты, холестерол, триглицериды, сквален. Керамиды служат основными молекулами, задерживающими воду в экстрацеллюлярном пространстве ороговевающей оболочки. Гидролипидная пленка, покрывающая поверхность кожи, имеет кислый pH, заселена сапрофитной флорой и препятствует размножению патогенов. Однако у детей pH кожи нейтральный или слабощелочной (6,12–6,72) [3]. Кроме того, гидролипидная пленка предотвращает потерю воды, позволяет коже осуществлять дыхательную функцию и секрецию кожного сала. Нарушение целостности гидролипидной пленки приводит к потере воды, повышению чувствительности кожи к раздражителям, размножению бактерий. Клетки эпидермиса становятся несвязанными, что приводит к проникновению бактерий и аллергенов в более глубокие слои дермы. Кроме того, у детей эпидермис более тонкий и нежный, его роговой слой состоит из 2–3-х рядов легко слущивающихся клеток. Кератинизация рогового слоя детского эпидермиса недостаточна.

Давно сформировалось представление о коже как об иммунном органе. Клетки Лангерганса и Гринштейна, или иммунные, совместно участвуют в регуляции иммунных реакций в коже. Клетки Лангерганса способны к фагоцитозу: захватывая чужеродные антигены и удерживая их на поверхности, они обеспечивают иммунологическую память. Они могут синтезировать биологически активные вещества: γ -интерферон, интерлейкин-1 и др. Клетки Лангерганса выделяют мет-энкефалин – эндогенный модулятор боли и сильный стимулятор иммунной системы [4]. Однако у детей местный иммунитет незрелый.

Эпидермис прикреплен к дерме при помощи базальной мембраны, которая обеспечивает прочную связь дермы с эпидермисом и участвует в процессах его питания [5]. У младенцев базальная мембрана тонкая.

Дерма взрослых состоит из волокнистой соединительной ткани с малым количеством клеточных элементов, которая служит опорой для эпидермиса. У детей дерма, наоборот, имеет преимущественно клеточную структуру. Сосочковый и сетчатый слои дермы образованы различными клетками (гистиоцитами, фиброцитами, фибробластами, тучными клетками, или лаброцитами, плазматическими клетками и др.), которых в дерме меньше, чем в эпидермисе, а также внеклеточным матриксом, в котором находятся полисахариды и фибриллярные белки [6]. Недостаточное развитие коллагеновых и эластичных волокон дермы снижает естественную амортизационную способность кожи у детей. Эластичные волокна формируются только к 2 годам. Их отсутствие компенсируется большим количеством влаги, которая предохраняет кожу от физических повреждений. У новорожденных наблюдается сглаженность сосочкового слоя [1].

Подкожная клетчатка у детей создает хорошую защиту нижележащим тканям от механических и термических повреждений, потому что состоит из большого количества жировой ткани, коллагеновых волокон и воды. В первое полугодие жизни подкожный жировой слой быстро нарастает, особенно на лице. Подкожная жировая клетчатка предохраняет организм ребенка от механических повреждений, действия высоких и низких температур.

Способность синтезировать в коже витамин D под действием ультрафиолетовых лучей у детей намного активнее, чем у взрослых. Витамин С участвует в синтезе коллагеновых волокон кожи. Аскорбиновая кислота способствует образованию из тирозина (аминокислота) пигмента, определяющего цвет волос и кожи, – меланина. Метаболизм гликопротеидов и гликозаминогликанов во внеклеточном матриксе дермы осуществляется при участии витамина А. Ретинол необходим для образования рогового слоя эпидермиса. Витамин B₅ (пантотеновая кислота) входит в состав коферментной группы (коэнзим А). Пантотеновая кислота участвует в метаболизме липидов поверхности кожи, ускоряет процессы регенерации кожи, способствует восстановлению в ней баланса и увеличивает прочность волокон дермы.

Потовых желез у новорожденных в 12 раз больше, чем у взрослых. Только с 2–5-го дня жизни у новорожденного начинается процесс потоотделения сначала на лице, затем на ладонях и остальных частях тела. У детей первых 3-х месяцев жизни потовые железы и выводящие протоки недоразвиты и функционируют недостаточно. Только к 3-летнему возрасту в полной мере проявляется функциональная активность потовых желез. Это объясняется несовершенством иннервации кожи у детей.

Сальные железы расположены у новорожденных поверхностно, их также в 4–8 раз больше, чем у взрослых. К началу 2-го года жизни функция сальных желез снижается и увеличивается только в пубертатном периоде – во время полового созревания. У детей первых 6 мес. жизни по существу отсутствует функция терморегуляции, и при изменении температуры окружающей среды ребенок быстро переохлаждается или перегревается. Жироподобная смазка кожи новорожденного обеспечивает терморегуляцию. Кожное сало у детей содержит в 5 раз больше холестерина, чем у взрослых.

Итак, защитная функция кожи у детей раннего возраста выражена недостаточно. Слабое развитие рогового слоя и низкая активность местного иммунитета кожи приводят к ее легкой ранимости при различных воздействиях внешней среды. Незрелость клеточного и гуморального иммунитета у детей раннего возраста способствует повышенной чувствительности кожи к различным инфекционным агентам. Кожа младенца обладает повышенной влажностью и пониженной кислотностью, активно участвует в обмене веществ и дыхании. При этом дыхательная функция кожи у детей осуществляется более активно, чем у взрослых. Газы легко диффундируют через стенки многочисленных сосудов, расположенных в коже. Вследствие тонкости рогового слоя эпидермиса и обилия сосудов резорбтивная способность кожи у детей высока, особенно в складках кожи на лице и волосистой части головы, и еще больше увеличивается при воспалительных процессах. Поэтому при применении наружных лекарственных форм в педиатрической практике необходимо соблюдать осторожность и придерживаться определенных принципов [3]:

- 1) использовать меньшие концентрации наружных лекарственных средств, чем у взрослых;
- 2) назначать менее раздражающие и действующие преимущественно поверхностно лекарственные формы (например, эмульсии вместо мазей);
- 3) исключить или ограничить использование лекарственных веществ с токсическим общерезорбтивным действием (фенол, борная кислота, резорцинол);

- 4) при поражении полости рта у детей полоскания следует заменить на смазывания или протирания тампоном, пропитанным лекарственным раствором;
- 5) ограничить использование примочек и согревающих компрессов у грудных детей ввиду несовершенства системы терморегуляции. Согревающие компрессы могут приводить к быстрой мацерации и вторичным пиодермиям.

Выполнение правил использования медикаментозных средств для наружного применения позволит избежать нежелательных осложнений и повысить эффективность проводимой терапии.

Дерматит у детей

Дерматит у детей – заболевание, с которым часто сталкиваются педиатры и детские дерматологи. Согласно статистике, на его долю приходится 50% всех случаев заболеваний кожи [7]. Уже с рождения на кожу ребенка воздействуют многочисленные внутренние и внешние факторы.

Сразу после рождения у новорожденных первых дней жизни могут наблюдаться травматические повреждения кожи [3, 8]. Например, пузыри от сосания собственной кожи (sucking blister, saugblasen) – так называемые внутриутробные артефакты. Обычно это единичные небольшие пузыри с прозрачным, иногда геморрагическим содержимым, расположенные на тыле кистей, пальчиках и предплечьях. Они заживают быстро и без рубцов. Могут присутствовать отечность и шелушение на верхней губе вследствие сосания новорожденным *tuberculum labiale*. Среди внешних факторов широко распространены перегревание, переохлаждение, воздействие ультрафиолетовых лучей. Результатом действия этих факторов у детей раннего возраста становятся такие повреждения кожи, как обветривание, легкое обморожение, эритемы от солнечных ванн, мацерации на лице, в складках шеи, за ушами при перегревании, опрелости. Травматизация нежной кожи новорожденного может произойти при чрезвычайно интенсивном, нерациональном или плохом уходе за ребенком: от слишком горячей воды во время купания, небрежного вытирания полотенцем после ванны, обваривания, ожогов. У маленьких детей к числу нередких поражений кожи внешними раздражителями относят дерматиты irritативного происхождения в кожных складках и пеленочной области. Irrитантные воспалительные поражения кожи вызывают более слабые комплексные воздействия. В период младенчества типичны раздражения кожи в интертригинозных участках, которые возникают в шейных, подмышечных, паховых складках, перигенитальной и перианальной зонах при плохом уходе. Кожу пеленочной области раздражают щелочные и токсичные продукты мочи и каловых масс, если ребенку долго не меняют пеленку и не подмывают его; это раздражение усиливается при окклюзии и трении грубой тканью. Нередко эти irritантные поражения осложняет вторичная инфекция. Клинически данные повреждения сопровождаются, как минимум, покраснением и шелушением.

Довольно часто (до 60%) у детей наблюдается пеленочный дерматит, широко распространенный во всем мире и встречающийся практически у всех детей первого года жизни [9–12]. Пеленочный дерматит – это вариант контактного дерматита, возникающий вследствие нарушения барьерной функции кожи на фоне ее длительного контакта с калом и мочой. В местах соприкосновения кожи с пе-

ленками или подгузниками появляются покраснение, инфильтрация, эрозии, шелушение, что сопровождается беспокойством ребенка и отрицательно отражается на его общем состоянии. Локальные irritанты – фекальная протезаза, липаза и трипсин размягчают тонкую роговую оболочку, нарушая защитный слой кожи. Развитию дерматита способствуют редкая смена пеленок или подгузников, частый жидкий стул с щелочной или резко кислой реакцией, рахит, ацидоз с повышением аммиака в моче, применение непромокаемого белья. Поражение усиливается при осложнении вторичной инфекцией [13].

Для элементов сыпи у младенцев и детей раннего возраста характерен выраженный экссудативный компонент, не характерны воспалительная лихенификация и хронические пруритинозные и фиброзные папулы [3]. Для кожи детей раннего возраста более свойственны эритемы, эритематозно-сквамозно-корковые очаги, мокнутие, отечные уртикарии и полостные элементы (везикулы, пузыри, пустулы). Везикулы часто возникают при потнице, герпесе, экзематозных поражениях, энтеропатическом акродерматите, токсических сыпях. Пустулы и пузыри появляются при инфекционных, токсических, генетически обусловленных и травматических поражениях.

Нарушать состояние кожного покрова могут и эндогенные факторы [14]. В детском возрасте к ним относятся инфекционные заболевания. Многие общие инфекционные заболевания (корь, краснуха, скарлатина, ветряная оспа) проявляются патологическим поражением кожи. Вирус кори вызывает появление на коже красной крупнопятнистой сыпи; мелкие бледно-розовые пятна обнаруживаются у больных краснухой. Узелково-язвенные поражения кожи наблюдаются при туляремии, сибирской язве, бубонной форме чумы. Среди других эндогенных причин дерматитов выделяют:

- 1) хронические очаговые инфекции. Возможно появление патологических процессов в коже при хронических воспалительных заболеваниях полости рта, носа;
- 2) нарушение функции внутренних органов. При нарушении функции ЖКТ, печени, почек возникает интоксикация, что может стать причиной кожных заболеваний. Патология ЖКТ, печени, при которой нарушается трансформация каротина в ретинол, приводит к появлению каротинодермы или фринодермы (жабьей кожи) – изменению процесса образования рогового слоя. Фринодерма проявляется сухостью кожных покровов в области разгибательной поверхности конечностей, ягодиц, спины с появлением фолликулярных папул и роговыми пробками в устьях волосяных фолликулов. Нарушение всасывания жиров в тонкой кишке может привести к появлению экзематозных высыпаний;
- 3) введение внутрь пищевых и лекарственных веществ. Некоторые лекарственные и пищевые вещества способствуют возникновению интоксикации и появлению аллергических реакций кожи, часто в виде двусторонних и симметричных поражений кожных покровов;
- 4) нарушение обмена веществ и недостаток витаминов. Нарушения углеводного, жирового, белкового, водного, минерального обмена и гиповитаминоз predisполагают к развитию патологических процессов в коже или являются причиной кожного заболевания. При сахарном диабете наблюдается нарушение всех об-

менных процессов. Это приводит к частым гнойничковым заболеваниям кожи (остеофолликулит, фурункулез). Фринодерма, каротинодермия – это проявление гиповитаминоза А. Выраженный недостаток витамина С приводит к множественным кровоизлияниям и гиперкератозным (ороговевающим) папулам (узелкам). Гиповитаминоз РР (никотиновая кислота) проявляется симметричным дерматитом лица и открытых участков тела. При экспериментальном дефиците витамина В₆ возникает себорейный дерматит;

- 5) функциональные и органические заболевания центральной и периферической нервной системы. Они могут привести к дистрофическим процессам в коже;
- 6) нарушение и изменение функции эндокринной системы;
- 7) генетически обусловленные причины поражения кожи. У людей, страдающих синдромом Шерешевского – Тернера, отмечается избыток кожи в локтевых сгибах и на шее, витилиго (белые пятна), множество невусов (пигментные или родимые пятна). Наследственная дистрофия кожи проявляется ихтиозом (рыбья чешуя) и характеризуется генерализованным гиперкератозом.

Таким образом, изменения со стороны кожи у детей связаны как с неблагоприятным воздействием факторов внешней среды и внутренней среды организма, так и ошибками и недостатками при уходе за кожей на фоне ее анатомо-физиологических особенностей [15, 16].

Лечение

Даже здоровая кожа нуждается в применении средств защитного действия. Одним из таких веществ, обладающим дерматопротективным, регенерирующим и противовоспалительным свойствами, является декспантенол. Декспантенол входит в состав мазей, кремов, спреев, лосьонов для наружного применения в лечении пеленочного дерматита, опрелостей, солнечного ожога, обветривания, легкого обморожения у детей. Это вещество при проникновении в кожный покров в ходе метаболизма превращается в пантотеновую кислоту. Синтезированное вещество – неотъемлемая часть кофермента А. Фермент используется для полноценного обмена веществ в тканях и клетках. Синтетический аналог помогает восполнить дефицит пантотеновой кислоты, которая образуется в кожных тканях естественным путем. Благодаря этому активизируются различные процессы в организме, которые влияют на состояние дермы. Кроме того, декспантенол активно участвует в восстановлении прочности волокон коллагена – это способствует повышению упругости кожи. Воздействие активного компонента активизирует восстановительные процессы в поврежденном или воспаленном эпидермисе. Кроме противовоспалительного действия, декспантенол смягчает, увлажняет, питает, создает защитный слой. Вещество гидрофильно, имеет низкую молекулярную массу и поэтому легко проникает во все слои эпидермиса.

Препарат Д-Пантенол используется преимущественно в виде крема или мази, при этом каждая форма имеет свои особенности. Активная составляющая двух лекарственных форм идентична. Декспантенол является основным действующим веществом, однако меняется вспомогательный состав, который определяет особенности и структуру данного препарата. Крем Д-Пантенол отлично впитывается и не оставляет после себя липкого следа, поэтому он больше

применяется при поверхностных и неглубоких раздражениях кожи в виде покраснения, умеренной отечности, легкого зуда при потнице, солнечном ожоге, обветривании, легком обморожении. Это свойство крема полезно в ситуациях, когда на применение жирной мази нет времени. Мазь Д-Пантенол, в свою очередь, обладает более длительным эффектом, т. к. имеет густую консистенцию. Вещество длительное время находится на поверхности кожи и медленно впитывается, оказывая пролонгированное действие. В основном кожные заболевания и нарушения целостности кожного покрова в списках показаний к применению крема и мази схожи, однако мазь применяется при большем количестве показаний за счет дополнительных состояний. Показаниями к применению мази также являются: трофические язвы, воспалительные процессы, фурункулы, пролежни, раздражение кожного покрова при воздействии ультрафиолета; обработка ран после хирургического вмешательства. При незначительных повреждениях кожи или в профилактических целях рекомендуется воспользоваться именно кремом из-за его быстрой впитываемости. Мазь же более эффективна для лечения сухости и обезвоженности кожи.

Одним из основных показаний для применения декспантенола являются различные виды дерматитов, в том числе атопический дерматит (АД). В международном согласительном документе по лечению АД у детей и взрослых предложен алгоритм оказания помощи больным в зависимости от степени тяжести заболевания [17, 18].

Степень 1 – только сухость кожи: наряду с выявлением и элиминацией аллергенных и неаллергенных триггеров обязательны гидратация и увлажнение кожи. Эта терапия должна быть основополагающей для всех без исключения больных АД как в период обострения, так и в стадии ремиссии. Препараты, рекомендуемые в целях восстановления и защиты кожного барьера, например декспантенол, необходимо наносить не только на пораженные участки, но и на весь часто генетически проблемный кожный покров с целью нивелирования его сухости [4, 19, 20].

Степень 2 – легкий и среднетяжелый АД. Основная (базисная) противовоспалительная наружная терапия проводится с использованием 2-х классов препаратов:

- топических глюкокортикостероидов с низкой или умеренной активностью;
- нестероидных препаратов (ингибиторы кальциневрина).



Рис. 1. Шелушение кончиков пальцев рук (а) и стоп (б) при синдроме Kawasaki на 10-й день заболевания

Степень 3 – среднетяжелый и тяжелый АД. При тяжелом течении АД более целесообразно назначать топические кортикостероиды с умеренной или высокой активностью, чем системные, и/или местные ингибиторы кальциневрина.

Степень 4 – рефрактерный тяжелый АД. У детей встречается крайне редко. Рекомендуется системная терапия (циклоsporин) или ультрафиолетовое облучение (детям – только после 12 лет).

Следует обратить внимание на то, что препараты первой степени решают не только лечебную, но и профилактическую задачу. Наиболее проверен временем в отношении эффективности и безопасности препарат декспантенола.

Оценка эффективности применения декспантенола у детей проводилась в отделении аллергологии ФГБУ «НИИ питания» РАМН [21]. Под наблюдением находились 25 детей в возрасте от 6 мес. до 3-х лет в подостром периоде и ремиссии болезни. Декспантенол использовался в качестве монотерапии. Крем наносили на очищенные участки кожи 2 р./сут, курсом от 3-х до 6 нед.

В результате использования крема декспантенол было установлено значительное улучшение состояния кожи детей, страдающих АД. Так, на фоне проводимой терапии существенно уменьшились гиперемия кожи, сухость, лихенификация, зуд кожных покровов. Эффективность используемого крема отмечена у 21 (84%) обследованного ребенка, отсутствие эффекта – в 2-х случаях. Нежелательных реакций во время использования данного наружного средства не наблюдалось.

Клинический пример применения крема Д-Пантенол в комплексном медикаментозном лечении болезни Кавасаки

Синдром Кавасаки – остро протекающий системный артериит с преимущественным поражением средних и мелких артерий, клинически характеризующийся лихорадкой, изменениями слизистых оболочек, кожи, лимфатических узлов, возможным поражением коронарных и других висцеральных артерий. Одним из клинических симптомов синдрома Кавасаки или слизистокожного лимфатического синдрома выступает поражение кожи с появлением диффузной полиморфной сыпи и эритемы ладоней и подошв с последующим шелушением пальцев и возможным распространением на всю ладонь или стопу, а также поражение слизистых в виде сухости, гиперемии и трещин губ, ощущения инородного тела в носовых ходах. Среди 54 детей с синдромом Кавасаки в возрасте от 3-х месяцев до 15 лет сухость, эритема и трещины губ наблюдались у 34 человек (63%), а шелушение пальцев ладоней и стоп – у 31 ребенка (57%). На фоне стандарта лечения синдрома Кавасаки (внутривенный иммуноглобулин, аспирин) всем детям со слизисто-кожными проявлениями был рекомендован крем Д-Пантенол. Все дети отмечали уменьшение ощущения сухости кожи и слизистой на фоне наружного применения крема Д-Пантенол (рис. 1).

Заключение

Защитная функция кожи у детей раннего возраста выражена недостаточно. Изменения со стороны кожи у детей связаны как с неблагоприятным воздействием факторов внешней среды и внутренней среды организма, так и ошибками и недостатками ухода за кожей на фоне ее анатомо-физиологических особенностей.

Д-Пантенол



Д-ПАНТЕНОЛ СПОСОБСТВУЕТ ВОССТАНОВЛЕНИЮ ПОВРЕЖДЕННОЙ КОЖИ¹

ФОРМЫ ВЫПУСКА:¹

мазь
25 и 50 г



крем
25 и 50 г



1. КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА Д-ПАНТЕНОЛ (МАЗЬ РН: П N011108, КРЕМ РН: ЛС-001251)

Торговое название (мазь, крем): Д-Пантенол. МНН (мазь, крем): декспантенол.

ПОКАЗАНИЯ. Мазь. Лечение и профилактика трещин и воспаления сосков молочной железы во время лактации, опрелостей у грудных детей. Крем. Повреждения кожи легкой степени: царапины, ссадины, ожоги различного происхождения (в т.ч. солнечные), дерматиты. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Мазь, крем. Повышенная чувствительность к одному из компонентов препарата. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ.** Мазь, крем. Возможны незначительные аллергические реакции. **МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.** Крем. Только для наружного применения. Не наносить на мокнущие раны. Мазь. Только для наружного применения. Не наносить на мокнущие раны. Лечение трофических язв и плохо заживающих кожных трансплантатов должно проводиться под наблюдением лечащего врача.

Реклама_001_02_17_Moscow

Компания, принимающая претензии потребителей:
000 «ЭГИС-РУС»
121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.
Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31.
E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



Поэтому так важно применение средств защитного действия. Одним из таких веществ, обладающим дерматопротективным, регенерирующим и противовоспалительным свойствами, является декспантенол. Это вещество помогает восполнить недостаток естественной пантотеновой кислоты в эпидермисе, активизирует восстановительные и обменные процессы, проникая во все слои кожи. Декспантенол входит в состав крема Д-Пантенол – это лекарственное средство, которое способствует заживлению повреждений и используется для лечения кожных заболеваний. Препарат можно использовать взрослым и детям. Кроме того, он служит отличным средством ухода за кожей, увлажняет и питает ее.

Литература

1. Кожные болезни, их симптомы и лечение. Интернет-ресурс: <http://www.medicalj.ru> [Kožnyje bolezni, ih simptom i lechenie. Internet-resurs: <http://www.medicalj.ru> (in Russian)].
2. Особенности анатомии и гистологии (клеточного строения) кожи детей. Интернет-ресурс: <http://med-tutorial.ru/med-books/book/37/page/1-chast-i-obschaya-chast/4-glava-1-anatomiya-i-gistologiya-kletochnoe-stroenie-kozhi-osobennosti-anatomii-i-gistologii-kozhi-u-detey> [Osobennosti anatomii i gistologii (kletocnogo stroenija) kozhi detej. Internet-resurs: <http://med-tutorial.ru/med-books/book/37/page/1-chast-i-obschaya-chast/4-glava-1-anatomiya-i-gistologiya-kletochnoe-stroenie-kozhi-osobennosti-anatomii-i-gistologii-kozhi-u-detey> (in Russian)].
3. Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Ю.С. Бутова, Ю.К. Скрипкина, О.Л. Иванова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 896 с. [Dermatovenerologija. Nacional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie / pod red. Ju.S. Butova, Ju.K. Skripkina, O.L. Ivanova. M.: GEOTAR-Media, 2013. 896 s. (in Russian)].
4. Атопический дерматит у детей. Руководство для врачей / под общ. ред. Н.Г. Короткого. Тверь: Триада. 2003. 238 с. [Atopicheskij dermatit u detej. Rukovodstvo dlja vrachej / pod obshh. red. N.G. Korotkogo. Tver': Triada. 2003. 238 s. (in Russian)].
5. Рекен М., Гревес Г., Бурддорф В. Наглядная аллергология / пер. с англ. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. 2008. 238 с. [Reken M., Grevers G., Burgdorf V. Nagljadnaja allergologija / per. s angl. M.: BINOM. Laboratorija znanij. 2008. 238 s. (in Russian)].
6. Афанасьев Ю.И., Юрина Н.А., Котовский Е.Ф. и др. Гистология, цитология и эмбриология / под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной. М.: Медицина. 2002. 744 с. [Afanas'ev Ju.I., Jurina N.A., Kotovskij E.F. i dr. Gistologija, citologija i jembriologija / pod red. Ju.I. Afanas'eva, N.A. Jurinoj. M.: Medicina. 2002. 744 s. (in Russian)].
7. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2008 году: государственный доклад. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. 2009. 467 с. [O sanitarno-jepidemiologičeskoj obstanovke v Rossijskoj Federacii v 2008 godu: gosudarstvennyj doklad. M.: Federal'nyj centr gigieny i jepidemiologii Rosspotrebnadzora. 2009. 467 s. (in Russian)].
8. Детская дерматология / пер. с нем. под ред. А.А. Кубановой, А.Н. Львова. М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. 648 с. [Detskaja dermatologija / per. s nem. pod red. A.A. Kubanovoj, A.N. L'vova. M.: Izdatel'stvo Panfilova; BINOM. Laboratorija znanij, 2013. 648 s. (in Russian)].
9. Руководство по неонатологии / под ред. Г.В. Яцык. М.: МИА, 1998. С. 133–141 [Rukovodstvo po neonatologii / pod red. G.V. Jacyk. M.: MIA, 1998. S. 133–141 (in Russian)].
10. Textbook of Pediatrics / Ed. R.E. Behrman, R.M. Kliegman, A.M. Arvin. 1996. P. 536–537.
11. Benjamin L. Clinical correlates with diaper dermatitis // *Pediatrician*. 1987. Vol. 14 (Suppl. 1). P. 21–26.
12. Jordan W.E., Lawson K.D., Berg R.W. et al. Diaper dermatitis: frequency and severity among a general infant population // *Pediatr. Dermatol*. 1986. Vol. 3. №3. P. 198–207.
13. Berg R.W., Buckingham K.W., Stewart R.L. Etiologic factors in diaper dermatitis: the role of urine // *Pediatr. Dermatol*. 1986. Vol. 3. 2. P. 102–106.
14. Причины и механизмы развития кожных заболеваний. Интернет ресурс: <http://med-tutorial.ru/med-books/book/37/page/1-chast-i-obschaya-chast/1-glava-4-prichiny-i-mehanizmy-razvitiya-kozhnih-zabolevanij>. Internet resurs: <http://med-tutorial.ru/med-books/book/37/page/1-chast-i-obschaya-chast/1-glava-4-prichiny-i-mehanizmy-razvitiya-kozhnih-zabolevanij> (in Russian)].
15. Lund C. Prevention and management of infant skin breakdown // *Nurs Clin North Am*. 1999. Vol. 34. №4. P. 907–920.
16. Вишнева Е.А., Намазова Л.С., Ивардава М.Э. Возможность использования одноразовых подгузников для профилактики пеленочного дерматита у детей раннего возраста // *Педиатрическая фармакология*. 2008. Т. 5. №1. С. 87–89 [Vishneva E.A., Namazova L.S., Ivardava M.E. Vozmozhnost' ispol'zovaniya odnorazovyh podguznikov dlja profilaktiki pelenocnogo dermatita u detej rannego vozrasta // *Pediatricheskaja farmakologija*. 2008. T. 5. №1. S. 87–89 (in Russian)].
17. Диагностика и лечение атопического дерматита у детей и взрослых: Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии / Американская академия аллергии, астмы и иммунологии / группа PRACTAL // *Российский аллергологический журнал (приложение)*. 2006. 39 с. [Diagnostika i lechenie atopicheskogo dermatita u detej i vzroslyh: Evropejskaja akademija allergologii i kliničeskoj immunologii / Amerikanskaja akademija allergii, astmy i immunologii / gruppa PRACTAL // *Rossijskij allergologičeskij žurnal (prilozhenie)*. 2006. 39 s (in Russian)].

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

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ»

Журнал «РМЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем 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 www.regmed.ru. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

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

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

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

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

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

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



2 декабря 2017
Санкт-Петербург
Московский пр., 97А

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Основные темы:

- Бронхиальная астма;
- ХОБЛ;
- Бронхообструктивный синдром;
- Крапивница и ангиоотек;
- Новое в лечении аллергических заболеваний и заболеваний органов дыхания;
- Аллергология в педиатрии;
- Ринит, синусит;
- Клинические примеры в практике молекулярной диагностики аллергии;
- Респираторные инфекции

Регистрация и подробная информация на medQ.ru

Реклама



medQ.ru



Traumeel^s Траумель^С

Натуральный препарат
с доказанным
противовоспалительным
действием

- Комплексный препарат **Траумель^С** содержит 12 растительных и 2 минеральных компонента, купирующих воспалительный процесс и болевой синдром, нормализующих кровообращение в месте поражения или травмы, устраняющих отек и восстанавливающих активность затронутых суставных и мышечных структур.
- Препарат обладает выраженным противовоспалительным действием, основанным на регуляции факторов воспаления и сравнимым с действием классических НПВП (диклофенака, селективных ингибиторов ЦОГ-2), при этом отличается оптимальной переносимостью, что особенно важно для мультиморбидных и пожилых пациентов.
- Четыре формы выпуска препарата **Траумель^С** (таблетки, капли для внутреннего применения, мазь и раствор для внутримышечного и околосуставного введения) позволяют варьировать схемы терапии в зависимости от состояния пациентов.
- Препарат показан для терапии воспалительных заболеваний различных органов и тканей, особенно опорно-двигательного аппарата, и посттравматических состояний.

