

**КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ
И АЛГОРИТМЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ
БОЛЕЗНИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ**

4^{-й} Международный Образовательный Форум



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2 ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»

21-23
АПРЕЛЯ
2016

ЭКГ-линия

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
Россия

With the
endorsement of



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

Российские дни сердца

Сопредседатели форума

Профессор М. Котайда (Франция)
Академик РАН Е. Шляхто (Россия)

Члены научного комитета:

М. Vöhm (Германия)/J. Samt (Великобритания)
А. Галявич (Россия)/Ю. Карпов (Россия)
А. Конради (Россия)/G. Steg (Франция)

www.scardio.ru

директор

К.Н. Понкратова

директор по развитию

Е.В. Семенова

редакционная коллегия

главный редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинские редакторы

Е.В. Каннер

А.С. Симбирцева

редакторы-корректоры

Т.В. Дека

В.Н. Калинина

научные обозреватели

Проф. А.С. Аметов

Проф. А.А. Баранов

Проф. Л.И. Дворецкий

Проф. Е.А. Егоров

Проф. В.Т. Ивашкин

Проф. А.Д. Каприн

Проф. Ю.А. Карпов

Проф. В.Н. Краснов

Проф. В.А. Куташов

Проф. А.Д. Макацария

Проф. Е.Л. Насонов

Проф. М.А. Пирадов

Проф. В.М. Свиштушкин

Проф. В.Ю. Сельчук

Проф. В.Н. Серов

Проф. В.В. Цурко

Проф. А.Г. Чучалин

Проф. Н.Н. Яхно

коммерческий директор

А.М. Шутая

директор по рекламе

Е.Л. Соснина

отдел рекламы

С.А. Борткевича

Ю.В. Будильникова

дизайн

Ю.В. Перевиспа

В.П. Смирнов

Е.В. Тестова

отдел распространения

М.В. Казаков

П.А. Пучкова

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

техническая поддержка**и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО ПО «Периодика»

Адрес: 105005, Москва, Гарднеровский пер., д. 3, стр. 4

Тираж 70 000 экз. Заказ № 21151

Распространяется по подписке

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС77-41718 выдано Федеральной службой по надзору
в сфере связи и массовых коммуникацийЗа содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несетОпубликованные 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 допускаетсяБесплатно для медицинских учреждений с условием
обязательного ознакомления с размещенной рекламойЖурнал включен в Российский индекс научного цитирования
(РИНЦ)

▲ – на правах рекламы

Содержание:

БОЛЕЗНИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Пульмонология

| | |
|---|------------|
| Острый бронхит: влияние схемы терапии на течение заболевания Г.Л. Игнатова, Е.В. Блинова, В.Н. Антонов, И.В. Гребнева, О.В. Родионова | 130 |
| Оценка и прогнозирование состояния дыхательной системы при профессиональных заболеваниях легких С.А. Бабанов, Д.С. Будащ | 136 |
| Особенности комплексной терапии риносинуситов препаратами на основе натуральных компонентов А.А. Марьяновский | 140 |
| Особенности рентгенологической картины у больных вирусно-бактериальной пневмонией и прогнозирование риска острого респираторного дистресс-синдрома Д.В. Кутькин | 144 |

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И АЛГОРИТМЫ

Неврология

| | |
|---|------------|
| Боль в спине: современная тактика ведения пациентов П.Р. Камчатнов, А.В. Чугунов, Х.Я. Умарова | 148 |
| Алгоритмы диагностики и лечения невропатической боли при поражении периферической нервной системы А.Н. Баринов, Л.Т. Ахмеджанова, К.А. Махинов | 154 |
| Радикулопатии: современная тактика ведения пациентов М.Н. Дадашева, Б.В. Агафонов | 163 |
| Витаминотерапия при дорсопатии: традиционная полипрагмазия или обоснованная необходимость? (Рациональный алгоритм назначения) О.В. Колоколов, И.В. Ситкали, А.М. Колоколова | 167 |

Инфектология

| | |
|---|------------|
| ОРВИ: профилактика и лечение в эпидемический сезон Т.П. Маркова, Д.Г. Чувиров | 171 |
|---|------------|

Гастроэнтерология

| | |
|---|------------|
| Алкогольный гепатит: современные алгоритмы диагностики и лечения О.И. Костюкевич | 177 |
| Исследование синергии: создание нового поколения фитопрепаратов Х. Вагнер, Г. Ульрих-Мерцених | 183 |

Хирургия

| | |
|---|------------|
| Место лапароскопических технологий в диагностике и лечении острой кишечной непроходимости неопухолевого генеза (обзор литературы) А.В. Сажин, С.В. Мосин, М.А. Дзусов | 190 |
| Современные подходы к лечению бурсита (рекомендации хирургу амбулаторного звена) Н.Е. Ахтямова | 193 |

Ревматология

| | |
|--|------------|
| Рекомендованная терапия остеоартрита: новые решения старых задач А.В. Наумов, Н.О. Ховасова | 197 |
| Опыт применения 2-х генно-инженерных биологических препаратов в лечении гранулематоза с полиангиитом (клинический случай) И.С. Буряк, К.Ю. Волков, А.К. Юркин, А.И. Жигулина | 204 |

Острый бронхит: влияние схемы терапии на течение заболевания

Профессор Г.Л. Игнатова, к.м.н. Е.В. Блинова, к.м.н. В.Н. Антонов,
к.м.н. И.В. Гребнева, к.м.н. О.В. Родионова

ФДПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск

Для цитирования. Игнатова Г.Л., Блинова Е.В., Антонов В.Н., Гребнева И.В., Родионова О.В. Острый бронхит: влияние схемы терапии на течение заболевания // РМЖ. 2016. № 3. С. 130–135.

Острый бронхит (ОБ) является одной из самых распространенных причин обращения за амбулаторной помощью [1, 2]. Эпидемиология ОБ связана с острыми респираторными инфекциями (ОРИ). Доминирующими этиологическими факторами ОБ являются вирусы гриппа, парагриппа, адено- и респираторно-синцитиальный вирус и бактериальные возбудители: пневмококк, гемофильная палочка, *M. catarrhalis*, а также атипичные микроорганизмы (наиболее часто – *M. pneumoniae*) [3].

Несмотря на тенденцию к доброкачественному течению и самоограничению процесса при ОБ, для предупреждения его затяжного течения, хронизации и развития осложнений важна адекватная терапия. Поскольку ведущим симптомом ОБ является остро возникший кашель с мокротой или без нее продолжительностью до 3 нед., наиболее часто применяемыми при данном заболевании являются препараты, влияющие на кашель.

Стоит заметить, что ОБ – одно из заболеваний, антибиотикотерапия которого наиболее часто назначается нерационально [4]. В связи с высоким риском нежелательных эффектов (НЭ) и формирования антибиотикорезистентности с точки зрения доказательной медицины сегодня активно дискутируется целесообразность применения антибиотиков при ОБ. На протяжении более 10 лет в кокрановских систематических обзорах, ведущих научно-медицинских журналах, таких как «Журнал Американской медицинской ассоциации» (JAMA), «Британский медицинский журнал» (BMJ) и ряде других, обращается внимание врачей на незначительное влияние антибиотиков на продолжительность кашля при ОБ по сравнению с плацебо [1, 3, 5, 6]. На вероятность преимуществ антибиотикотерапии по сравнению с плацебо указывается только у пациентов с полиморбидностью, курящих и пожилых людей. При этом сохраняется высокий риск побочных реакций и формирования устойчивости микроорганизмов к антибиотикам, а также увеличивается стоимость терапии.

Таким образом, согласно актуальным подходам к лечению ОБ, антибиотикотерапия при его неосложнен-

ном течении не показана. Лечение антибиотиками при ОБ оправданно при верифицированном бактериальном возбудителе, а при отсутствии возможности его верифицировать – при наличии убедительных симптомов бактериальной инфекции (наличие гнойной мокроты и увеличение ее количества, возникновение или нарастание одышки и признаков интоксикации).

Вследствие необходимости исключения нерациональной антибиотикотерапии при ОБ, а также в связи с отсутствием специфической противовирусной терапии в отношении большинства респираторных вирусов – возбудителей данного заболевания на первый план выходит патогенетическая терапия – противовоспалительная, бронхолитическая. Однако для классических нестероидных противовоспалительных препаратов в плацебо-контролируемых исследованиях установлено, что у пациентов с неосложненным ОБ их эффективность не превосходит эффективность плацебо [7]. При этом воспаление продолжает оставаться ведущим патогенетическим фактором развития ОБ. Сложившаяся ситуация делает очевидной необходимость применения препаратов с принципиально другим механизмом действия, в то же время обладающих достаточным противовоспалительным эффектом. Таким образом, с точки зрения минимизации полипрагмазии перспективным в данной ситуации становится поиск препаратов с комбинированным действием, включающим и противовоспалительный эффект.

При анализе широко применяемых в клинической практике лекарственных препаратов для лечения кашля при ОБ обращает на себя внимание инновационный комбинированный лекарственный препарат Ренгалин. Он относится к группе релиз-активных препаратов и сочетает противокашлевое действие с противовоспалительным и бронхолитическим [8]. Благодаря своему составу Ренгалин модифицирует активность взаимодействия с V₁- и V₂-рецепторами (рецепторы брадикинина), с H₁-гистаминовыми и опиатными рецепторами. Препарат влияет на центральные и периферические звенья кашлевого рефлекса, регулируя активность кашлевого центра через

Таблица 1. Частотный анализ выраженности дневного кашля в группах

| Визит | Группа | Доли пациентов, % | | | | | | |
|-------|-----------|-------------------|--------|---------|---------|---------|----------|----------|
| | | 0 баллов | 1 балл | 2 балла | 3 балла | 4 балла | 5 баллов | 6 баллов |
| 1-й | Ренгалин | 0 | 0 | 0 | 0 | 46 | 38 | 15 |
| | Фенспирид | 0 | 0 | 0 | 7 | 57 | 25 | 11 |
| 2-й | Ренгалин | 0 | 0 | 31 | 38 | 27 | 3,8 | 0 |
| | Фенспирид | 0 | 0 | 18 | 39 | 39 | 3,6 | 0 |
| 3-й | Ренгалин | 27* | 19 | 50* | 4* | 0 | 0 | 0 |
| | Фенспирид | 4 | 18 | 18 | 43 | 18 | 0 | 0 |

* Межгрупповые различия значимы, p<0,05

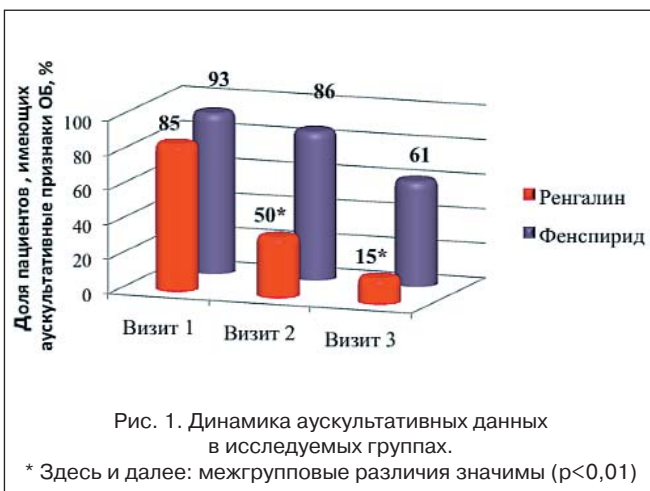
опиоидные рецепторы (в частности, μ -рецепторы), оказывая угнетающее действие на болевой центр и периферическую болевую импульсацию, обеспечивая анальгезирующее действие. Релиз-активные антитела к брадикинину в составе Ренгалина оказывают влияние на воспалительный процесс и формирование кашлевого рефлекса за счет подавления синтеза и освобождения брадикинина и расслабления гладкой мускулатуры органов дыхания, а релиз-активные антитела к гистамину влияют на гистамин-зависимую активацию H_1 -рецепторов, уменьшают сосудистую проницаемость, гиперпродукцию слизи и снижают отек слизистой оболочки.

Выбор препарата для лечения кашля как симптома ОБ практически всегда сопряжен с необходимостью постоянного динамического контроля клинической картины у пациента для смены препарата при переходе сухого кашля во влажный. Клинически доказано, что за счет регуляции рефлекторных и воспалительных механизмов развития кашля Ренгалин эффективен как при сухом, так и при влажном кашле на любом этапе инфекционно-воспалительного процесса при ОРВИ [9]. Следует отметить, что, по данным исследований, модифицирующее влияние релиз-активных антител, входящих в состав Ренгалина, на возбудимость кашлевого центра и порог чувствительности кашлевых рецепторов на фоне появления продуктивного кашля не приводят к нарушению эвакуации образующейся мокроты даже в комбинации с муколитиками [10].

Среди применяемых при ОБ препаратов противовоспалительным действием в сочетании с антибронхоконстрикторным обладает еще одно лекарственное средство – фенспирид [11]. Фенспирид отличается антагонистической активностью в отношении H_1 -гистаминовых рецепторов, что позволяет ингибировать метаболизм арахидоновой кислоты, а также блокирует α -адренорецепторы, способствуя снижению секреции бронхиальных желез. Таким образом, фенспирид уменьшает действие ряда провоспалительных факторов и снижает бронхиальную обструкцию, опосредованно уменьшая кашель.

В связи со значимостью адекватной терапии ОБ в амбулаторных условиях и для облегчения выбора препарата в повседневной практике представляется интересной сравнительная клиническая оценка эффективности и безопасности препаратов Ренгалин и фенспирид.

В рамках «Программы по изучению течения острого бронхита у взрослых в зависимости от схем терапии» было изучено влияние схемы терапии на течение ОБ у взрослых, возникшего в первые 7 сут от появления первых симптомов ОРВИ.



Цель исследования – оценка различий в течении ОБ у взрослых в зависимости от схем терапии. Исследуемые схемы предусматривали прием Ренгалина или фенспирида.

Программа проведена как открытое наблюдение за течением ОБ в параллельно сформированных случайным образом группах, получавших различные схемы терапии. Использована блоковая рандомизация с применением генератора случайных чисел.

Материалы и методы

Исследование выполнено с участием 54 пациентов: 26 человек составили группу Ренгалина и 28 – группу фенспирида. Средний возраст пациентов – $37,7 \pm 10,9$ года. В исследовании включались пациенты обоего пола в возрасте ≥ 18 лет с ОБ (код J20 по МКБ-10), развившимся на фоне ОРВИ, начавшейся не более чем за 7 сут до включения пациента в программу, при наличии подписанной пациентом формы информированного согласия. Исследование проведено в период с 10 марта по 23 июня 2015 г.

Критериями невключения, помимо возраста < 18 лет, стали: обострение или декомпенсация хронических заболеваний, влияющих на течение ОБ (включая онкологические заболевания), бронхиальная астма, подозрение на пневмонию, муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия, пороки развития бронхолегочной системы, острая дыхательная недостаточность, заболевания центральной нервной системы, аллергия/непереносимость любого из компонентов лекарственных препаратов, используемых в лечении, а также употребление наркотиков, алкоголизм, психические заболевания; участие в клинических исследованиях в течение 1 мес. перед включением в данную программу.

Одним из критериев исключения был прием препаратов, способных повлиять на развитие ОБ, в течение 15 сут до включения в наблюдение: антигистаминных, спазмолитических, бронхолитических, противовоспалительных, противокашлевых средств, муколитиков, муко-регуляторов, мукокинетиков, секретолитиков, отхаркивающих; препаратов, в описании которых указано раздражающее или подавляющее влияние на кашлевой центр в ЦНС, в т. ч. в качестве побочного эффекта; препаратов, вызывающих или подавляющих рвотный рефлекс; ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, β -блокаторов. Не допускалось использование препаратов, при применении которых у пациента ранее отмечались аллергические реакции.

План наблюдения предусматривал проведение 3 визитов. Визит 1 – день лечения 0 – осуществлялся не позднее 7 сут от момента возникновения первых симптомов ОРВИ: проводились информирование пациента и (в случае его согласия) распределение в группу, выдача препарата и инструктаж относительно правильности его приема, клинический осмотр и фиксация результатов в индивидуальной регистрационной карте (ИРК).

На визите 2 – день лечения 4 (± 1) – проводились клинический осмотр, фиксация результатов в ИРК и оценка безопасности проводимой терапии.

Визит 3 – день лечения/наблюдения 7 (± 1) – также предусматривал клинический осмотр и фиксацию результатов в ИРК, оценку безопасности проводимой терапии. Дополнительно на визите 3 проводились оценка приверженности лечению, заполнение врачом опросника CGI-EI («Общее клиническое впечатление об эффективности и улучшении»).

Как в основной группе (Ренгалин), так и в группе сравнения (фенспирид) продолжительность терапии составила 7 сут. Использованы таблетированные фор-

мы и стандартные схемы приема данных препаратов согласно рекомендациям по применению в их инструкциях [9, 12]. Ренгалин применялся по следующей схеме: в первые 3 сут по 2 таблетки на прием 3 р./сут, 4–7-е сутки по 1 таблетке 3 р./сут. Всего на курс – 30 таблеток. Фенспирид назначался по следующей схеме: в первые 3 сут по 1 таблетке (80 мг) 3 р./сут, 4–7-е сут – по 1 таблетке 2 р./сут. Всего на курс – 17 таблеток.

В течение всего наблюдения пациенты обеих групп получали терапию ОБ в соответствии с принятыми стандартами лечения (по показаниям – жаропонижающие, деконгестанты и другие необходимые препараты, за исключением запрещенных к применению в течение данного наблюдения). Также по показаниям разрешалось назначение антибактериальных препаратов с отражением данного факта в ИРК.

В общей сложности пациент наблюдался до 8 сут (скрининг и назначение препарата – 1-е сутки, период лечения – 7 сут, последний визит – на 7-е сутки от начала лечения).

В качестве первичного критерия оценки была выбрана доля пациентов, у которых клинические проявления бронхита купировались на момент завершения наблюдения. Оценка данного критерия проводилась по достижению значения суммарного клинического индекса (СКИ) диапазона 0–2 балла. СКИ представляет собой интегральный показатель, рассчитываемый с использованием суммарного балла интоксикации (СБИ) и суммарного балла катаральных симптомов (СБКС).

В свою очередь СБИ рассчитывался как сумма балльной оценки 5 показателей по шкале от 0 до 3 баллов в зависимости от выраженности симптомов: утренней и вечерней температуры тела, слабости, головной боли, боли в мышцах и суставах. Значения СБИ колебались от 0 (полное отсутствие симптомов интоксикации) до 15 баллов (все симптомы интоксикации выражены максимально).

СБКС определялся как сумма балльной оценки 9 показателей по шкале от 0 до 3 баллов в зависимости от выраженности таких симптомов, как: заложенность носа, слизисто-серозное, слизисто-гнойное отделяемое из носовых ходов, осиплость голоса, боль в горле, ранжированный суммарный кашлевой индекс, конъюнктивит, жесткое дыхание, сухие хрипы, влажные хрипы. СБКС находился в границах от 0 (полное отсутствие катаральных симптомов) до 30 баллов (все катаральные симптомы выражены максимально).

Дополнительными критериями стали сроки купирования дневного и ночного кашля, средний показатель суммарного кашлевого индекса за время наблюдения (от визита 1 до визита 3), а также средние баллы шкалы CGI-EI, оценки эффективности и приверженности проводимой терапии.

Кашлевой индекс – условное понятие, отражающее субъективную оценку выраженности кашля и оцениваемое в баллах по шкале от 0 до 5 как для дневного, так и для ночного кашля. Балл 0 соответствовал отсутствию как дневного, так и ночного кашля, оценка 5 баллов соответствовала постоянному изнуряющему кашлю. Для дневного кашля 1 балл соответствовал кратковременному, однократному кашлю, для ночного – наличию кашля при засыпании или пробуждении. 2 балла – кратковременный кашель, 2–3 раза днем и однократное пробуждение из-за кашля ночью. Оценка 3 балла соответствовала частому, но не влияющему на обычную активность кашлю днем и частому пробуждению из-за кашля ночью. И, наконец, 4 баллами оценивался частый, влияющий на повседневную активность кашель днем и частый кашель почти всю ночь. Проводился расчет суммарной оценки этих показателей – средний показатель суммарного кашлевого индекса в группе, соответственно, со значением от 0 до 10 баллов.

Для анализа и оценки полученных данных применялись стандартные методы статистики.

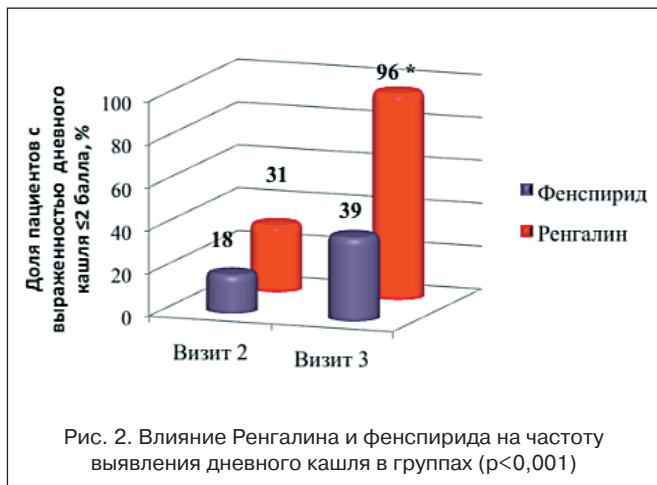


Рис. 2. Влияние Ренгалина и фенспирида на частоту выявления дневного кашля в группах (p<0,001)

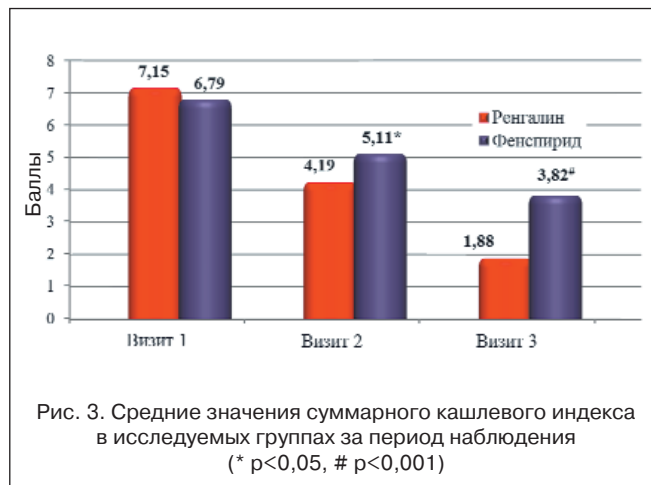


Рис. 3. Средние значения суммарного кашлевого индекса в исследуемых группах за период наблюдения (* p<0,05, # p<0,001)

Таблица 2. Частотный анализ выраженности ночного кашля в группах

| Визит | Группа | Доли пациентов, % | | | |
|-------|-----------|-------------------|--------|---------|---------|
| | | 0 баллов | 1 балл | 2 балла | 3 балла |
| 1-й | Ренгалин | 0 | 15 | 23 | 62 |
| | Фенспирид | 7 | 14 | 11 | 68 |
| 2-й | Ренгалин | 15 | 62* | 15* | 7,7 |
| | Фенспирид | 14 | 11 | 54 | 21,4 |
| 3-й | Ренгалин | 42 | 58** | 0** | 0 |
| | Фенспирид | 25 | 21 | 54 | 0 |

* межгрупповые различия значимы, p<0,001
** p<0,005

Результаты и их обсуждение

Исходно сформированные группы не имели статистически значимых демографических различий ($p \sim 0,6$). Группы были однородными по выраженности клинической симптоматики – они имели исходно сопоставимую утреннюю и вечернюю температуру, выраженность интоксикации и катаральных явлений, включая кашель, при их балльной оценке ($p > 0,1$). Не различались они и по срокам начала терапии (в среднем она была начата в обеих группах на $3,13 \pm 1,47$ дня от начала ОРИ), и по ее продолжительности (в среднем $6,5 \pm 0,86$ дня) ($p > 0,4$).

При оценке эффективности терапии в соответствии с выбранным первичным критерием Ренгалин хорошо себя зарекомендовал с клинической точки зрения, продемонстрировав более устойчивую тенденцию к полному регрессу клинической симптоматики практически у половины пациентов, несмотря на некоторые исходные различия в пользу группы сравнения (статистически не значимые). Так, на визите 3 доля выздоровевших пациентов (СКИ ≤ 2 баллов) в группе Ренгалина составила 42%, тогда как в группе фенспирида таких пациентов было всего 28,6% ($p = 0,4$).

Оценка динамики аускультативных данных (наличие жесткого дыхания, хрипов) на фоне исходно сопоставимых результатов физикального обследования пациентов в обеих группах продемонстрировала значимое преимущество Ренгалина (рис. 1). Начиная уже со визита 2 патологическая аускультативная картина, характерная для ОБ, осталась лишь у 50% пациентов группы Ренгалина, тогда как в группе фенспирида таких пациентов было 86%. К визиту 3 динамика стала еще более убедительной – жесткое дыхание сохранялось лишь у 15% пациентов группы Ренгалина против 61% пациентов группы фенспирида ($p < 0,01$).

Полученные данные свидетельствуют о наличии у Ренгалина комбинированного действия, не зависящего от фазы ОБ и позволяющего применять Ренгалин как при сухом, так и при влажном кашле без риска осложнений и необходимости замены препарата по ходу заболевания.

Анализ результатов, полученных при использовании дополнительных критериев исследования, также продемонстрировал клинические преимущества применения Ренгалина при ОБ. При оценке продолжительности и выраженности дневного кашля на фоне приема Ренгалина и фенспирида были выявлены статистически значимые различия между группами ($p < 0,001$). В табл. 1 представлена динамика выраженности дневного кашля в группах. Доля пациентов, полностью избавившихся от каких-либо проявлений дневного кашля, в группе Ренгалина составила 27% против 4% в группе сравнения ($p = 0,02$). При проведении частотного анализа на визите 3 также выявлялось преимущество Ренгалина: доля пациентов с существенным улучшением (выраженность дневного кашля – 1–2 балла) в 1-й группе составила 69%, в то время как во 2-й группе – только 36% ($p = 0,01$). Пациенты, имевшие выраженный кашель, составили в группе Ренгалина 4% (1 пациент с дневным кашлем в 3 балла), а в группе фенспирида – 61%, из которых 18% имели выраженность кашля > 3 баллов ($p = 0,0001$). В общей сложности доля пациентов, выздоровевших полностью или имевших незначительные остаточные проявления кашля (≤ 2 баллов), составила 96% в группе Ренгалина против 39% пациентов в группе фенспирида (рис. 2).

Таким образом, клиническая эффективность Ренгалина в отношении купирования дневного кашля через 7 сут терапии более чем в 2,5 раза превышала таковую фенспирида.



Новый инновационный препарат для лечения кашля (с 3 лет)

Лечение сухого, влажного и остаточного кашля на всех стадиях инфекционно-воспалительного процесса

Комплексное противокашлевое, противовоспалительное и бронхолитическое действие

Регуляция рефлекторных и воспалительных механизмов развития кашля.

РЕНГАЛИН

ЛЕЧИТ КАШЕЛЬ



Выявлена отчетливая тенденция к более быстрому уменьшению выраженности ночного кашля под действием Ренгалина (табл. 2). К визиту 2 доля пациентов без ночного кашля в группе Ренгалина увеличилась с 0 до 15%, в то время как в группе фенспирида этот показатель изначально составил 7% и к визиту 2 достиг 14%.

К визиту 3 у всех пациентов 1-й группы отмечалось купирование ночного кашля (оценка 0–1 балл), более 40% больных, получавших Ренгалин, полностью избавились от ночного кашля (0 баллов), а 23% пациентов – от любых проявлений кашля (и дневного, и ночного). В группе фенспирида к визиту 3 преобладали пациенты, у которых ночной кашель оценивался в 2 балла (однократное пробуждение каждую ночь), – 54%. У 25% пациентов не было ночного кашля, 21% пациентов кашляли при засыпании (1 балл), и только 1 пациент (4%) полностью перестал кашлять и днем и ночью.

Средняя продолжительность ночного кашля в группе Ренгалина составила $1,72 \pm 0,13$ дня, а в группе фенспирида – $1,91 \pm 0,14$ дня ($p > 0,2$). Вместе с тем при сопоставимой продолжительности ночного кашля Ренгалин отличается более существенным влиянием на его выраженность в группе, что значимо для обеспечения полноценного сна пациентов с ОБ.

При статистической однородности сравниваемых групп средние значения показателей дневного и ночного кашля, а также СКИ на визите 1 свидетельствовали о большей выраженности патологического процесса в группе Ренгалина. Однако уже к визиту 2 выявлено статистически значимое преобладание терапевтических эффектов Ренгалина, а к визиту 3 средние значения СКИ в сравниваемых группах различались более чем в 2 раза (рис. 3). Так, среднее значение СКИ в группе Ренгалина к визиту 2 снизилось в 1,7 раза по сравнению с исходным значением, а к визиту 3 отличалось в 2,2 раза от такового при визите 2. Во 2-й группе уменьшение данного показателя от визита к визиту происходило более медленными темпами и без усиления эффекта в процессе лечения (коэффициент снижения каждый раз был равен 1,3). Различия в выраженности терапевтического действия статистически значимы на протяжении всего лечения ($p < 0,001$). Таким образом, терапевтическое действие Ренгалина проявляется более полно, начинается в более ранние сроки и усиливается в процессе лечения.

Поскольку суммарный кашлевой индекс позволяет оценить динамику дневного и ночного кашля на фоне проводимой терапии, полученные данные свидетельствуют о наличии у Ренгалина значительного терапевти-

ческого потенциала при ОБ. Применение Ренгалина способствует уменьшению выраженности кашля на любом этапе инфекционно-воспалительного процесса при ОБ благодаря влиянию на рефлекторные и воспалительные механизмы кашля.

С большой долей вероятности можно предположить, что найденные различия в терапевтической эффективности при кашле на фоне ОБ связаны с отсутствием у фенспирида прямого противокашлевого действия и его опосредованным влиянием на кашель через противовоспалительное и антибронхоконстрикторное действие. Тогда как Ренгалин оказывает регулирующее влияние на брадикининовые, гистаминовые и опиатные рецепторы, которые непосредственно вовлечены в центральные и периферические звенья формирования кашля, что позволяет ему помимо эффекта, аналогичного эффекту фенспирида, оказывать противокашлевое действие и более выраженное клиническое влияние на кашель при ОБ.

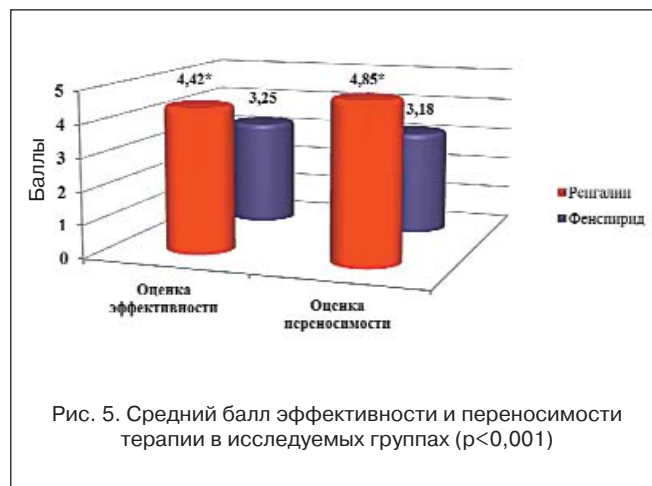
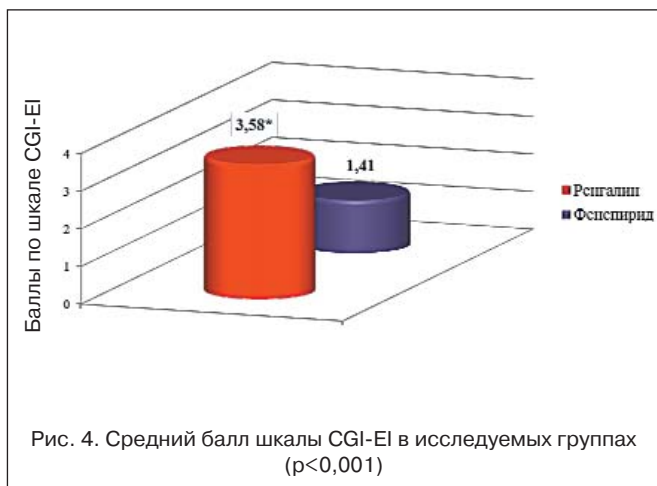
Соответственно динамике симптомов достоверно отличался в группах индекс общего клинического впечатления по шкале CGI-EI, составив в группе Ренгалина $3,58 \pm 0,11$ балла при $1,41 \pm 0,15$ балла в группе пациентов, принимавших фенспирид (рис. 4).

Полученные результаты свидетельствуют об эффективности Ренгалина в решении разных терапевтических задач при лечении пациентов как с сухим, так и с влажным кашлем при ОБ, что подтверждает описанное ранее другими исследователями анти- и протуссивное («оптимизирующее» кашель) действие Ренгалина [9].

Таким образом, при ОБ с точки зрения динамики клинических симптомов комбинация противокашлевого, противовоспалительного и бронхолитического действия Ренгалина представляется существенно более выигрышной по сравнению с противовоспалительным и антибронхоконстрикторным действием фенспирида.

Преимущества Ренгалина подтверждает высокая оценка эффективности и переносимости сравниваемых препаратов (рис. 5).

При оценке безопасности в ходе данного исследования Ренгалин продемонстрировал практически полное отсутствие НЭ на фоне терапии (у 1 пациента отмечалось временное снижение аппетита, не потребовавшее отмены препарата). В группе фенспирида был зарегистрирован ряд НЭ, соответствующих указанным в официальной инструкции к препарату [11]: тахикардия, ощущение сердцебиения, тошнота, головокружение. Несмотря на то что в инструкции указаны НЭ со стороны органов пищеварения как наиболее частые побочные явления, в нашем исследовании они



занимали второе место по частоте и проявились у 18% пациентов. Значительно чаще на фоне приема фенспирида отмечалась тахикардия – у 36% пациентов. Стоит заметить, что и в других исследованиях по изучению эффективности и переносимости фенспирида при ОБ отмечено достаточно большое количество НЭ, в т. ч. послуживших поводом к отказу от терапии данным препаратом [12].

При анализе особенностей применения фармакологических групп препаратов для лечения ОРВИ у пациентов было показано, что по количеству препаратов не имело различий (2,2±0,2 и 2,3±0,2 для 1-й и 2-й групп соответственно). При этом в группе Ренгалина потребность в назначении жаропонижающих препаратов возникла у 73% пациентов против 86% в группе фенспирида, продолжительность их применения в группе Ренгалина была меньше (3,2±0,2 и 3,9±0,2 дня соответственно, p=0,004). Это подтверждалось данными частотного анализа: 79% пациентов из группы Ренгалина нуждались в применении жаропонижающих не дольше 3-х сут, в то время как в группе фенспирида 63% пациентов были вынуждены применять жаропонижающие 4 сут и дольше (p=0,013). Применение деконгестантов также различалось по продолжительности: в группе Ренгалина местные сосудосуживающие препараты применялись в среднем 6,5±0,4 дня, а в группе фенспирида – 7,8±0,4 дня (p=0,02). В группе Ренгалина 25% пациентов использовали деконгестанты не более 5 дней, при этом в группе фенспирида все пациенты вынуждены были применять данные препараты дольше 5 дней, причем 64,7% применяли их дольше 1 нед. (против 22% в группе Ренгалина, p=0,02). Очевидно, такой эффект может быть объяснен наличием у Ренгалина противоотечного действия. Эти данные важны с точки зрения минимизации лекарственной нагрузки на организм пациента и уменьшения стоимости терапии.

Высокая терапевтическая эффективность и отсутствие НЭ при приеме Ренгалина повлияли и на формирование приверженности пациентов терапии, оцениваемой по 5-балльной шкале. Применение Ренгалина способствовало достоверно более высокой приверженности пациентов терапии – 4,62±0,12 балла против 3,25±0,09 балла в группе фенспирида (p<0,05).

Таким образом, полученные ранее другими исследователями клинические данные об эффективности и безопасности использования Ренгалина при кашле на фоне ОРИ нашли свое подтверждение и в нашем исследовании [9].

Выводы

Проведенное исследование продемонстрировало, что в целом применение и Ренгалина, и фенспирида способствует достижению целей терапии. При этом для лечения ОБ более предпочтительна комбинация терапевтических свойств Ренгалина. В первую очередь это связано с оптимальным сочетанием противокашлевого, противовоспалительного и бронхолитического действия Ренгалина, что позволяет решать разные терапевтические задачи при лечении пациентов с кашлем, меняющим характер с непродуктивного на продуктивный и на остаточный в течение всего периода заболевания.

Помимо высокой эффективности в ходе данного исследования установлено, что терапия ОБ Ренгалином имеет ряд существенных клинических преимуществ.

1. Ренгалин статистически значимо – более чем в 2,5 раза по сравнению с фенспиридом способствует уменьшению выраженности дневного кашля.

2. При сопоставлении с фенспиридом действию на продолжительность ночного кашля Ренгалин отличается более существенным влиянием на его выраженность, что значимо для обеспечения полноценного сна пациентов с ОБ.

3. Ренгалин более чем в 2 раза уменьшает кашлевой индекс по сравнению с таковым фенспирида, что свидетельствует о наличии у Ренгалина значительного терапевтического потенциала при ОБ.

4. Ренгалин обладает высоким индексом по шкале общего клинического впечатления, более чем в 3 раза превосходящим таковой фенспирида.

5. Ренгалин имеет высокий профиль безопасности – побочные эффекты у препарата отсутствуют. Ренгалин хорошо переносится и сочетается с жаропонижающими, деконгестантами и другими симптоматическими средствами.

6. Ренгалин способствует формированию высокой приверженности пациентов терапии.

7. Благодаря комбинированному составу Ренгалина, обеспечивающему его комплексное действие, уменьшается потребность в жаропонижающих препаратах, что способствует минимизации лекарственной нагрузки на организм пациента и уменьшению стоимости лечения.

Полученные результаты позволяют рекомендовать Ренгалин к широкому применению в клинической практике для терапии кашля как симптома ОБ.

Литература

1. Wark P. Bronchitis (acute) // *BMJ Clin Evid.* 2015 Jul 17. 2015. P. 1508.
2. Woodhead M., Blasi F., Ewig S., Garau J., Huchon G. et al; Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – full version // *Clin Microbiol Infect.* 2011. Vol. 17 (Suppl 6). P. 1–59.
3. Smith S.M., Fahey T., Smucny J., Becker L.A. Antibiotics for acute bronchitis // *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Mar 1. Vol. 3. CD000245. doi: 10.1002/14651858.CD000245.pub3.
4. Ebell M.H., Radke T. Antibiotic use for viral acute respiratory tract infections remains common // *Am J Manag Care.* 2015 Oct 1. Vol. 21 (10). P. 567–575.
5. Singh M., Koefman A. Are antibiotics effective in the treatment of acute bronchitis? // *Ann Emerg Med.* 2015 May. Vol. 65 (5). P. 566–567.
6. Smith S.M., Smucny J., Fahey T. Antibiotics for acute bronchitis // *JAMA.* 2014 Dec 24-31. Vol. 312 (24). P. 2678–2679.
7. Llor C., Moragas A., Bayona C., Morros R., Pera H. et al. Efficacy of anti-inflammatory or antibiotic treatment in patients with non-complicated acute bronchitis and discoloured sputum: randomised placebo controlled trial // *BMJ.* 2013. Vol. 347. P. 5762.
8. Официальная инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ренгалин. [Электронный ресурс] – <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&f=&TradeNmR=%D0%A0%D0%B5%D0%BD%D0%B3%D0%B0%D0%BB%D0%B8%D0%BD&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1®type=&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>. Дата обращения: 30.11.2015 г.
9. Акопов А.Л., Александрова Е.Б., Илькович М.М., Петров Д.В., Трофимов В.И. Ренгалин. [Электронный ресурс] – новый эффективный и безопасный препарат в лечении кашля. Результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования у больных с острыми респираторными инфекциями // *Антибиотики и химиотерапия.* 2015. № 60. С. 19–26.
10. Гелпе Н.А., Кондюрина Е.Г., Галустьян А.Н. и др. Ренгалин – новый препарат для лечения кашля у детей. Промежуточные итоги многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования // *Антибиотики и химиотерапия.* 2014. № 59 (5-6). С. 16–24.
11. Официальная инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эреспал. – <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&f=&TradeNmR=%D0%AD%D1%80%D0%B5%D1%81%D0%BF%D0%B0%D0%BB&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1®type=&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>. Дата обращения: 30.11.2015 г.
12. Pflus T., Ochwat A. Fenspiride in patients with acute bronchitis // *Pol Merkuri Lekarsk.* 2005 Jul. Vol. 19 (109). P. 32–36.

Оценка и прогнозирование состояния дыхательной системы при профессиональных заболеваниях легких

Профессор С.А. Бабанов, Д.С. Будащ

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования. Бабанов С.А., Будащ Д.С. Оценка и прогнозирование состояния дыхательной системы при профессиональных заболеваниях легких // РМЖ. 2016. № 3. С. 136–139.

В настоящее время одной из наиболее значимых проблем в профессиональной пульмонологии является вопрос поздней постановки диагноза профессионального заболевания бронхолегочной системы (пневмокониоза, хронического пылевого бронхита, профессиональной хронической обструктивной болезни легких) и, как следствие, запоздалого лечения, прогрессирования вентиляционных и гемодинамических нарушений, развитие кардиопульмональной недостаточности, хронического легочного сердца с его последующей декомпенсацией [1, 2].

Актуальности данной проблемы нередко способствуют недостаточное внимание к своему здоровью лиц, работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей фиброгенной и/или химической природы, и особенность клинического течения данных заболеваний, заключающаяся в том, что долгие годы бронхолегочная болезнь может проявляться лишь одним симптомом – кашлем, которому больные не придают значения. Рентгенологическое обследование – основа диагностики пылевых заболеваний легких – в иных случаях не проводится или в силу устаревших методик является малоинформативным [3]. Врачи же нередко недооценивают тяжесть течения профессиональных заболеваний легких. Еще одним объяснением служит отсутствие бронхиальной обструкции в начальных стадиях профессиональных заболеваний легких, а также недостаточная разрешающая способность применяемых аппаратов для исследования функции внешнего дыхания [4].

В настоящее время наиболее достоверной и общепринятой методикой исследования функции внешнего дыхания являются регистрация и анализ кривых «поток – объем», осуществляемые при помощи микропроцессорной техники. Компьютерная пневмотахография в сочетании с компьютерной обработкой результатов позволяет повысить достоверность исследований, снизить нагрузку на врача функциональной диагностики, хранить в памяти архивные материалы, моделировать в разных режимах обследование больного, проводить сравнение нормативных и фактических величин [5].

Цель: оценить выраженность вентиляционных нарушений и их соотношение с клиническими данными при пылевых заболеваниях легких.

Материал и методы. Проведено комплексное исследование функции внешнего дыхания у 153 человек, клиническая характеристика которых представлена в табл. 1. Силикоз преимущественно был интерстициальной формы, рентгенологическая характеристика процесса соответствовала категориям от s1 до u2. Пневмокониоз преимущественно был представлен узелковой формой, рентгенологическая характеристика процесса соответствовала категориям r1, r2, q1, q2. Сравнение полученных данных проводилось с 60 здоровыми людьми, а также донорами ГУЗ «Самарская областная станция переливания крови» и работниками промышленных предприятий и учреждений, не имевшими в процессе работы контакта с профессиональными вредностями, без признаков поражения органов дыхания, сердечно-сосудистой и иммунной системы, по данным комплексного обследования признанными здоровыми. Всем обследованным была предварительно объяснена цель планируемого исследования, после чего они подписали унифицированную форму протокола добровольного информированного согласия.

Больные основных групп были представлены работниками ОАО «Балашейские пески» (ранее – Балашейский ГОК, с. Балашейка Сызранского района Самарской области), ОАО «Кузнецов», ОАО «ЦСКБ-Прогресс», ОАО «Волгоцеммаш», ОАО «ГазпромтрансгазСамара» и других предприятий г. Самара и Самарской области.

Бронхоскопическое исследование проводили при помощи фибробронхоскопа «FB-3C Olympus» (Япония) под местной анестезией 1% раствором лидокаина. Проводилась визуальная оценка состояния трахеи и бронхиального дерева. Характер изменений оценивался согласно рекомендациям [6, 7].

Изучение вентиляционной функции легких проводили на компьютерном пневмотахографе «Care Fusion» компании MicroLab UK (Великобритания). Прибор снаб-

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

| Группа | Диагноз | Количество человек | Возраст, лет | Стаж работы, лет |
|--------|---|--------------------|--------------|------------------|
| 1-я | Хронический пылевой бронхит, I стадия | 27 | 48,71±2,71 | 16,04±1,60 |
| 2-я | Хронический пылевой бронхит, II стадия | 39 | 49,51±2,71 | 19,26±2,20 |
| 3-я | Силикоз, I стадия | 56 | 52,43±3,33 | 21,68±2,28 |
| 4-я | Пневмокониоз от воздействия сварочных аэрозолей | 31 | 53,10±3,08 | 23,94±1,88 |
| 5-я | Контрольная группа | 60 | 49,62±3,08 | – |

жен системой автоматической калибровки и выбора наилучших результатов теста из трех попыток. Все препараты активного действия на тонус гладкой мускулатуры бронхов отменяли с учетом фармакокинетических свойств применяемого препарата: β_2 -адренергические препараты короткого действия за 6 ч, длительного действия за 12 ч, холинергические препараты за 8 ч, пролонгированные теофиллины за 24 ч.

Исследование для исключения влияния циркадного ритма на результаты, согласно рекомендациям, проводили утром натощак в условиях относительного покоя (сидя) с использованием носового зажима [6, 8].

После инструктажа и обучения дыхательному маневру обследуемый делал вдох до уровня общей емкости легких и максимальный выдох до уровня остаточного объема. Проводилось измерение объемных и скоростных показателей выдоха: форсированной жизненной емкости легких (FVC); пиковой скорости выдоха (PEF); объема форсированного выдоха в течение 1-й секунды (FEV1); FEV1/FVC; потока при форсированном выдохе при остатке 25% жизненной емкости легких (MEF25%VC); потока при форсированном выдохе при остатке 50% жизненной емкости легких (MEF50%VC); потока при форсированном выдохе при остатке 75% жизненной емкости легких (MEF75%VC) при помощи записи петли «поток – объем» в соответствии с критериями Европейского Сообщества Угля и Стали (European Community for Coal and Steel) 1993 г., показатели выражали в процентах к должным величинам, что значительно упрощает сравнение различных групп обследуемых, исключая из процедуры стандартизацию по возрасту, весу, росту и полу [9]. Методом форсированных осцилляций определялось вязкостное дыхательное сопротивление (Rfo) – комплексный показатель бронхиальной обструкции, не зависящий от возможного влияния со стороны пациента [10].

Для определения достоверности различий функциональных показателей в отдельных группах у больных хроническим пылевым бронхитом, силикозом и пневмокониозом от воздействия сварочных аэрозолей проведен анализ при помощи U-критерия Манна – Уитни.

Результаты. Обращает на себя внимание факт высокой встречаемости (выявляемости) хронического атрофического **ринофаринголарингита**. Несомненно, что высокая встречаемость атрофической патологии верхних дыхательных путей при хроническом пылевом бронхите, силикозе и, в максимальном количестве, при пневмокониозе от воздействия сварочных аэрозолей (в генезе которого ведущее место занимают промышленные аэрозоли, обладающие наряду с фиброгенным эффектом выраженным токсическим действием) свидетельствует, прежде всего, о нисходящем характере процесса и подтверждает профессиональное происхождение патологии.

Выявлено, что распространенность **табакокурения** среди больных хроническим пылевым бронхитом, силикозом и пневмокониозом от воздействия сварочных аэрозолей невысока и не достигает среднепопуляционного уровня.

При этом максимальное количество курящих отмечено среди больных с I стадией хронического пылевого бронхита – 14 человек (51,85%), среди больных со II стадией хронического пылевого бронхита – 16 человек (41,02%). Среди больных силикозом и пневмокониозом от воздействия сварочных аэрозолей число курящих еще меньше: 33,93% и 22,58% соответственно.

При этом число никогда не куривших колеблется от 10,74% среди больных с I стадией хронического пыле-

вого бронхита до 43,59% со II стадией хронического пылевого бронхита; среди больных с I стадией силикоза некурящих 44,64% и среди больных пневмокониозом от воздействия сварочных аэрозолей – 41,94%.

Количество куривших ранее, составляя достаточно невысокий процент – 7,41% среди больных с I стадией хронического пылевого бронхита, увеличивается по мере прогрессирования и утяжеления патологического процесса до 15,38% среди больных с II стадией хронического пылевого бронхита. Количество куривших ранее составляет 21,43% у пациентов с I стадией силикоза, 35,48% у пациентов с пневмокониозом от воздействия сварочных аэрозолей. То есть более выраженные формы патологии (II стадия хронического пылевого бронхита, силикоз, пневмокониоз от воздействия сварочных аэрозолей) в силу утяжеления вентиляционных нарушений, увеличения степени выраженности дыхательной и легочно-сердечной недостаточности вызывают у пациентов непереносимость табакокурения и заставляют отказаться от него, таким образом, увеличивается количество пациентов, бросивших курить.

При проведении **фибробронхоскопического исследования** при I стадии хронического пылевого бронхита субатрофические изменения были выявлены у 18,52% человек. Явления очаговой атрофии слизистой бронхов были выявлены в 22,22% случаев при I стадии хронического пылевого бронхита, в 12,82% – при II стадии хронического пылевого бронхита, в 5,36% – при I стадии силикоза. Явления диффузной атрофии слизистой бронхов были выявлены в 59,26% случаев при I стадии хронического пылевого бронхита, в 87,18% – при II стадии хронического пылевого бронхита, в 96,64% – при I стадии силикоза, в 100,0% – при пневмокониозе от воздействия сварочных аэрозолей. Воспалительные изменения слизистой оболочки бронхов были выявлены при II стадии хронического пылевого бронхита в 28,21% случаев, при I стадии силикоза – в 14,29%, при пневмокониозе от воздействия сварочных аэрозолей – в 22,58%.

Результаты **исследования функции внешнего дыхания** у больных основных групп продемонстрировали достоверное изменение основных скоростных показателей форсированного выдоха и вязкостного дыхательного сопротивления.

В ходе проведенных нами исследований установлено, что уже при I стадии пылевого бронхита отмечается достоверное снижение таких показателей, как FEV1 ($p < 0,05$), индекс Тиффно, FEV1/FVC ($p < 0,05$), MEF25%VC ($p < 0,05$), MEF50%VC ($p < 0,05$) и MEF75%VC ($p < 0,05$). Показатель вязкостного дыхательного сопротивления, который является комплексным показателем, отражающим бронхиальную проходимость, был достоверно увеличен по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Форсированная жизненная емкость легких (FVC) и пиковая скорость выдоха (PEF) также были снижены по сравнению с группой контроля, но изменения этих показателей не были достоверны ($p > 0,05$).

При II стадии хронического пылевого бронхита выявлено снижение FVC ($p < 0,05$), FEV1 ($p < 0,01$), индекса Тиффно ($p < 0,01$), PEF, MEF25%VC, MEF50%VC, MEF75%VC ($p < 0,01$), Rfo ($p < 0,01$).

При этом при переходе от I ко II стадии пылевого бронхита достоверно уменьшаются только показатели FEV1 ($p < 0,05$), PEF ($p < 0,05$), MEF50%VC ($p < 0,05$), что позволяет их рассматривать как критерии оценки прогрессирования патологического процесса и обструктивных изменений при хроническом пылевом бронхите.

При силикозе отмечается снижение FVC ($p < 0,001$), FEV1 ($p < 0,001$), индекса Тиффно ($p < 0,001$), PEF,

MEF25%VC, MEF50%VC, MEF75%VC ($p < 0,001$), Rfo ($p < 0,001$).

Для больных пневмокониозом от воздействия сварочных аэрозолей характерно выраженное снижение FVC ($p < 0,001$), FEV1 ($p < 0,001$), индекса Тиффно ($p < 0,001$), PEF, MEF25%VC, MEF50%VC, MEF75%VC ($p < 0,001$), Rfo ($p < 0,001$). При этом данные показатели достоверно снижены не только по сравнению с контрольной группой (достоверности указаны выше), но и по сравнению со значениями показателей в группе больных с I стадией силикоза ($p < 0,01$ для всех сравниваемых показателей внешнего дыхания).

Важным является и определение показателя скорости потока при остатке в легких 25% форсированной жизненной емкости легких, характеризующего бронхиальную проходимость на уровне мелких бронхов, что характерно для ранних стадий заболевания (как для хронического пылевого бронхита, так и для силикоза и пневмокониоза от воздействия сварочных аэрозолей).

Отмечаемое постепенное достоверное снижение абсолютного объема форсированного выдоха в течение 1-й секунды, пиковой скорости выдоха, скорости выдоха при остатке 50% форсированной жизненной емкости легких при прогрессировании хронического пылевого бронхита может быть использовано в качестве прогностических признаков прогрессирования заболевания (данные показатели отражают проходимость крупных и, в меньшей степени, средних бронхов).

Кроме того, представляется важным и определение таких показателей при хроническом пылевом бронхите, как объем форсированного выдоха за 1-ю секунду и индекс Тиффно, их изменение является важным для оценки соотношения между хроническим пылевым бронхитом и профессиональной хронической обструктивной болезнью легких (т. к. данные показатели служат классификационными показателями-критериями для ХОБЛ как профессионального, так и непрофессионального генеза, GOLD 2015).

Повышение вязкостного дыхательного сопротивления – комплексного показателя, характеризующего бронхиальную проходимость и не зависящего от воли больного при проведении пневмотахографического исследования, – отмечается во всех группах больных высокодостоверно, но с разной достоверностью по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, по нашему мнению, с целью ранней диагностики гиперреактивности бронхов у лиц, контактирующих на производстве с промыш-

ленными фиброгенными аэрозолями, и уточнения степени функциональных нарушений при хроническом пылевом бронхите, силикозе, пневмокониозе от воздействия сварочных аэрозолей необходимо проводить оценку таких показателей форсированного выдоха, как FVC, FEV1, FEV1%VC, PEF, MEF25%VC, MEF50%VC, MEF75%VC и Rfo, изменения которых могут служить первичным функциональным физиологическим маркером предболезни при профессиональных заболеваниях легких.

Считаем, что определение данных показателей позволит врачу-пульмонологу и врачу-профпатологу не только установить сам факт наличия вентиляционных нарушений, но и дифференцировать их тип – рестриктивный (ограничительный), обструктивный или смешанный, а также оценить проходимость мелких бронхов и уровень нарушения бронхиальной проходимости.

Несомненно, что подобный комплексный подход эффективен и для оценки комплексного показателя – вязкостного дыхательного сопротивления. При этом следует учитывать, что данный показатель представляет собой суммацию двух легочных сопротивлений: аэродинамического и тканевого легочного сопротивления [1]. Как следует из самого названия, аэродинамическое сопротивление связано с обструктивными механизмами, а тканевое легочное сопротивление – с рестриктивными механизмами формирования вентиляционных нарушений. По мнению Е.В. Сиваковой [4], при интерстициальных процессах в легких тканевое легочное сопротивление составляет значительную часть вязкостного дыхательного сопротивления. Увеличение данного показателя при пылевых заболеваниях легких, по нашему мнению, отражает не только развитие обструктивных процессов, но и снижение эластичности легких вследствие развития пневмофиброза, характерного как для силикоза, пневмокониоза от воздействия сварочных аэрозолей, так и для выраженных форм хронического пылевого бронхита.

При пневмокониозе от воздействия сварочных аэрозолей изменения потоковых показателей еще более значимы, что может быть связано с преобладанием при данной форме обструктивных нарушений, в отличие от рестриктивных изменений при силикозе, и обусловлено дополнительными механизмами развития гиперреактивности бронхов при данном виде пневмокониоза под воздействием промышленных (сварочных) аэрозолей сложного состава, содержащих, наряду со свободной двуокисью кремния, аэрозоли металлов (марганца,

Таблица 2. Типы кривой «поток – объем» форсированного выдоха, выявленные в исследуемых группах

| Группа | Тип кривой | | | | | | | | | |
|---|------------|-----|---|-------|---------------|-------|---------------|-------|-------------------------------|------|
| | Нормальный | | Характерный для начальной обструкции мелких бронхов | | Рестриктивный | | Обструктивный | | Подобный типу кривой при ХНЗЛ | |
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| Хронический пылевой бронхит, I стадия | – | – | 24 | 88,89 | – | – | 1 | 3,70 | 2 | 7,41 |
| Хронический пылевой бронхит, II стадия | – | – | 2 | 5,13 | 10 | 25,64 | 26 | 66,67 | 1 | 2,56 |
| Силикоз | – | – | 7 | 12,50 | 41 | 73,21 | 6 | 10,71 | 2 | 3,57 |
| Пневмокониоз от воздействия сварочных аэрозолей | – | – | – | – | 64,51 | 11 | 35,48 | – | – | – |
| Контрольная | 60 | 100 | – | – | – | – | – | – | – | – |

хрома, никеля). Такие процессы приводят к более раннему развитию и прогрессированию вентиляционных нарушений при данном виде пневмокониоза.

Также в наших исследованиях проводилась оценка кривой «поток – объем» форсированного выдоха согласно инструкции, предоставленной компанией – производителем компьютерного пневмотахографа. При этом выделяются 5 основных типов кривой «поток – объем» форсированного выдоха, позволяющих судить об obstructивных и рестриктивных изменениях (табл. 2).

Из таблицы видно, что для больных пылевым бронхитом I стадии характерен тип кривой «поток – объем» форсированного выдоха, соответствующий начальной обструкции мелких бронхов, для II стадии пылевого бронхита – тип, характерный для постоянной обструкции крупных дыхательных путей, для силикоза более характерен рестриктивный тип кривой «поток – объем». У больных пневмокониозом от воздействия сварочных аэрозолей в достаточном количестве случаев (64,51%) выявлялся как рестриктивный тип кривой «поток – объем» форсированного выдоха (характерный для всех видов пневмокониозов), так и obstructивный тип (35,48%), что можно связать с раздражающим действием сварочных аэрозолей и формированием как ответной реакции явлений бронхиальной обструкции (бронхиального спазма).

Таким образом, анализ типа кривой «поток – объем» позволяет врачу-пульмонологу и врачу-профпатологу с большей точностью дифференцировать тип вентиляционных расстройств при пылевых заболеваниях легких [11].

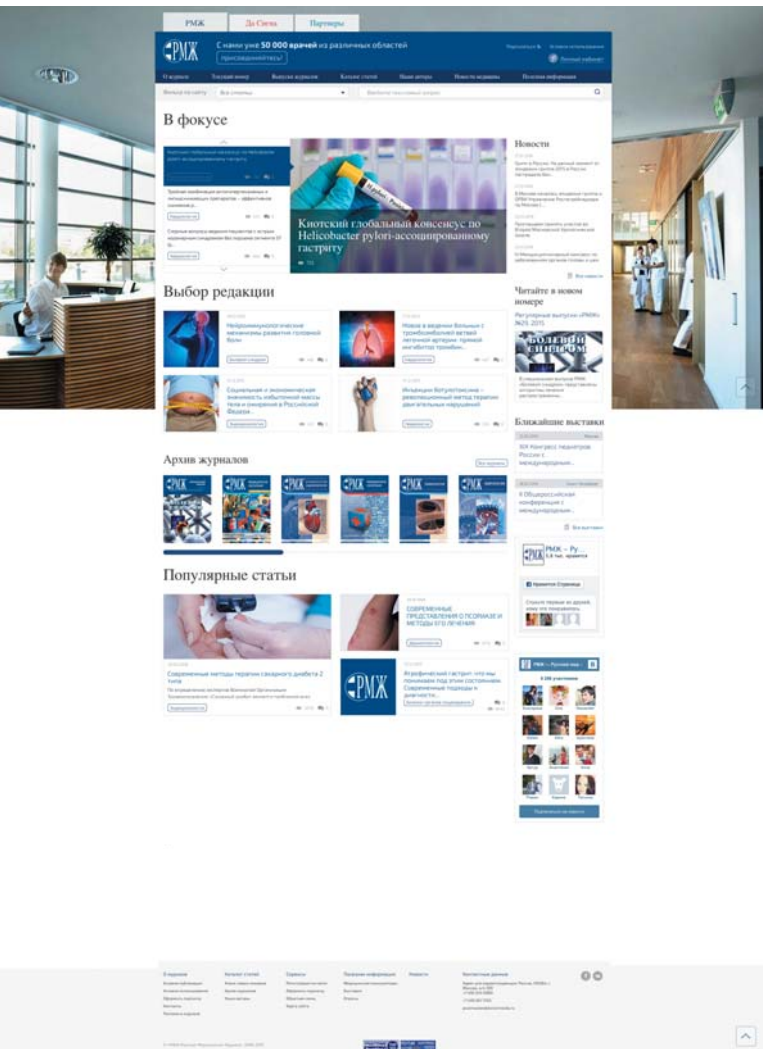
Проведенные нами исследования подтвердили высокую диагностическую ценность современного метода оценки функции внешнего дыхания компьютерной пневмотахографии. Широкое использование данного мето-

да в пульмонологической и профпатологической практике, а также рутинной практике при проведении периодических медицинских осмотров на промышленных предприятиях и производствах, связанных с пылеобразованием и пылевыделением, позволит с большей достоверностью выявлять ранние формы пылевых заболеваний легких (на стадии так называемой предболезни), дифференцировать их различные клинико-функциональные типы, что эффективно отразится на повышении качества ранней диагностики, вторичной профилактики, на рациональном выборе фармакотерапии и комплексной реабилитации при данной патологии и позволит избежать развития и прогрессирования осложнений пылевых заболеваний легких, и прежде всего хронического легочного сердца.

Литература

1. Андриенко Л.А. Патогенетическое прогнозирование риска развития профессиональных заболеваний легких при воздействии пылевого фактора: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Кемерово, 2015. 23 с.
2. Морозова О.А. Научное обоснование системы прогнозирования факторов риска развития клинического течения и исходов силикоза у работников черной металлургии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новокузнецк, 2013. 44 с.
3. Семенова К.А. Пылевые болезни легких у электросварщиков Тюменского промышленного региона (клинико-функциональная характеристика, особенности цитокинового профиля): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тюмень, 2008. 2 с.
4. Сивакова Е.В. Диагностическая и прогностическая значимость функциональных методов исследования при профессиональных заболеваниях легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара. 2006. 21 с.

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



На сайте «РМЖ» представлена вся информация о журнале

Вы можете оперативно знакомиться с новыми номерами журнала, до выхода печатной версии.

Наиболее важные и интересные статьи, по мнению редакции, представлены в разделе «В ФОКУСЕ» и «ВЫБОР РЕДАКЦИИ».

Доступен полный архив номеров журнала с удобными поисковыми системами.

Для авторов журнала представлены условия публикации статей.

Для пользователей сайта всегда доступны наиболее значимые новости медицины и анонсы предстоящих медицинских мероприятий (конференций, выставок, симпозиумов и пр.).

Также мы предлагаем Вам воспользоваться различными медицинскими калькуляторами и другими полезными сервисами.

Зарегистрированным пользователям предоставляется доступ к большему количеству важных и интересных сервисов.

<http://www.rmj.ru/>



Особенности комплексной терапии риносинуситов препаратами на основе натуральных компонентов

Профессор А.А. Марьяновский

ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Для цитирования. Марьяновский А.А. Особенности комплексной терапии риносинуситов препаратами на основе натуральных компонентов // РМЖ. 2016. № 3. С. 140–142.

Ринит и синусит – распространенные заболевания, которые часто развиваются и протекают совместно [1, 2]. Они имеют выраженные физические симптомы, влияют на качество жизни, могут снижать повседневную активность и качество жизни больных. По статистике, распространенность аллергического ринита (АР) в США составляет 9–42%, 19 млн человек страдают от неаллергического ринита и 26 млн имеют смешанную форму [3]. Более того, надо полагать, что число случаев АР растет, если судить по увеличению числа обращений в медицинские учреждения США с 1995 по 2007 г. [4]. Существуют географические различия в распространенности этого заболевания между странами, однако статистические данные говорят о высоком уровне АР в Европе [5–8]. По статистике, от хронического синусита страдают 4,9–12,5% населения США [9, 10] и 6,9–27,1% – Европы [11].

Как ринит, так и синусит несет риск возникновения серьезных осложнений. Оба заболевания часто сопровождаются астмой и снижением контроля и эффективности ее терапии [1, 12–16]. Корреляция с астмой особенно выражена у пациентов, страдающих как АР, так и хроническим синуситом [12]. АР также ассоциирован с гнойным средним отитом, что иногда приводит к потере слуха [13]. Хотя это случается редко, острый синусит может приводить к осложнению в виде сепсиса, который характеризуется высокой температурой, общим недомоганием, периорбитальным отеком, снижением зрения и требует неотложной медицинской помощи [2]. Среди других осложнений острого синусита – мукоцеле (слизистая киста), тромбоз пещеристых вен, абсцесс головного мозга, менингит, локализованный остеомиелит (воспаление кости) и орально-антральный свищ (в случае которого формируется проход между ротовой полостью и придаточной пазухой носа) [1]. Ринит и синусит серьезно влияют на качество жизни главным образом из-за связанной с ними утомляемости и нарушений сна [2, 17–19]. Заложенность носа вызывает затруднение дыхания во время сна у большинства пациентов, страдающих этими заболеваниями, что приводит к сонливости в дневное время, которая негативно сказывается на работоспособности [19]. АР отрицательно влияет на когнитивные функции [10, 18, 20] и у детей снижает успеваемость в школе. И ринит и синусит в значительной мере влияют на снижение продуктивности в работе и учебе [1]. В США с АР связывают 20% снижение производительности труда среди взрослых при наиболее выраженных симптомах [21]. Каждый год там теряются 3,5–10,7 млн рабочих и 2 млн школьных дней, что отрицательно сказывается на профессиональной деятельности и успеваемости [10, 22–24]. По причине хронического синусита потеря ра-

бочих дней составила в США 11,5 млн. Хронический синусит и АР вызывают ограничение активности и социальных связей, что самым существенным образом снижает качество жизни людей с данными патологиями [10].

В связи с многообразием факторов, влияющих на патогенез ринитов и синуситов, а также наличием побочных эффектов, противопоказаний и других ограничений на использование традиционных лекарственных препаратов можно говорить об отсутствии «золотого стандарта» в терапии этих заболеваний. Например, относительно противоотечных препаратов, кортикостероидов, муколитиков и орошения солевым раствором в настоящее время имеется недостаточное количество контролируемых клинических исследований [25]. Применение интраназальных кортикостероидов сопряжено с выраженными побочными эффектами и низкой готовностью пациентов к лечению этими средствами, особенно в случае терапии хронических синуситов с полипами. Распространенным нежелательным эффектом антигистаминных препаратов, особенно препаратов I поколения, служит выраженная сонливость (препараты II поколения лишены такого недостатка, т. к. в меньшей степени проникают через гематоэнцефалический барьер). При смешанных формах АР антигистаминные средства неэффективны [26]. Симпатомиметики эффективно устраняют заложенность носа, но не оказывают действия на чихание, зуд и ринорею, которые во многом определяют качество жизни больных ринитами [27]. Местные противоотечные средства не показаны для регулярного ежедневного использования из-за риска развития медикаментозного ринита (заложенность носа в результате синдрома отмены, возникающего вследствие злоупотребления интраназальными альфа-адренергическими противоотечными средствами), поэтому могут применяться лишь в течение непродолжительного времени [26].

Указанные ограничения обуславливают интерес практикующих специалистов к поиску новых лекарственных препаратов, в т. ч. созданных на основе натуральных компонентов. К одним из подобных средств относится препарат Эуфорбиум композитум Назентропфен С (Биологише Хайльмиттель Хеель ГмБХ, Германия), выпускаемый в виде спрея для интраназального применения. Спрей Эуфорбиум композитум представляет натуральную альтернативу традиционным методам лечения, не имеющую характерных для последних побочных эффектов и ограничений. Эффективность препарата подкреплена многочисленными исследованиями на пациентах всех возрастов при синусите, рините и риносинусите различной этиологии [27–36]. Результаты

показали, что препарат безопасен и хорошо переносится, сочетается с другими лекарственными средствами [27–36]. Эуфорбиум композитум показал такую же, как и ксилометазолин, эффективность при рините и синусите, но при этом характеризовался лучшей переносимостью [34]. Эуфорбиум композитум не вызывает синдрома отмены, привыкания и тахифилаксии [34, 36]. Не известны случаи взаимодействия с другими лекарственными средствами. Противопоказания к препарату и побочные эффекты Эуфорбиум композитум редки, он показан к долговременному применению [27, 34, 36]. Знание всего комплекса действия компонентов препарата Эуфорбиум композитум важно для его правильного назначения при острых и хронических формах ринитов и риносинуситов.

Проведенные за последние годы *in vitro* исследования показали достоверную эффективность Эуфорбиум композитум, в состав которого входят компоненты растительного происхождения [37–39]. В частности, Эуфорбиум композитум достоверно ингибирует размножение риносинцитиального вируса, не уступая по данному показателю рибавирину, известному своей активностью в отношении данного типа вирусов. Подобное выраженное действие также отмечено в отношении вирусов герпеса (HSV-1) в сравнении с ацикловиром, аденовируса 5-го типа и вируса парагриппа 2-го типа. Несколько

меньшая активность была зафиксирована в отношении вируса гриппа типа А и риновируса. Таким образом, ключевым преимуществом препарата Эуфорбиум композитум остается наличие у него противовирусного эффекта в отношении основных возбудителей инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей (рис. 1 и 2).

В слизистой оболочке носа клетки, участвующие в регуляции иммунной системы, расположены достаточно близко к поверхности. Когда определенные субстанции, обладая фармакологическим эффектом, попадают непосредственно на слизистую оболочку носа, они относительно легко вступают в контакт с иммунокомпетентными клетками. В особенности это относится к воспалительным реакциям, когда слизистая оболочка имеет повышенную проницаемость [40]. Все адаптивные процессы основаны на способности различных типов клеток иммунной системы взаимодействовать друг с другом. На клеточном уровне это происходит посредством цитокинов, которых в настоящее время известно более 100 типов. В зависимости от состава медиаторов, с которыми постоянно взаимодействуют клетки, клеточная активность может приспосабливаться к фактической ситуации [40]. Переменная активация иммунной системы наблюдается при хронических воспалительных заболеваниях и рассматривается в качестве важной первичной и/или вторичной причины заболеваний, которые находятся в числе ведущих показаний к применению препаратов на основе растительных компонентов (экстрактов), к числу которых относится и спрей Эуфорбиум композитум [40].

Проведенные исследования показали, что компоненты Эуфорбиум композитум достоверно оказывают стимулирующее действие на ряд компонентов иммунной системы. В частности, такие ингредиенты препарата, как *Euphorbium*, *Hepar sulfuris*, *Argentum nitricum*, *Mucosa nasalis suis* и *Sinusitis-Nosode*, оказывают выраженное фармакологическое воздействие на гамма-интерферон и фактор некроза опухоли альфа, активирующие (стимулирующие) моноциты и макрофаги. Другие компоненты препарата – *Hydrargyrum biodatum*, *Hepar sulfuris*, *Luffa operculata*, *Argentum nitricum* – действуют на интерлейкин-10, обладающий ингибирующим активностью вирусов действием [40].

Нормальная реакция поверхности эпителия дыхательных путей на инвазию вируса включает каскад реакций на клеточном уровне. Они варьируют от нарушения целостности поверхности эпителия до частичного разрушения эпителия или даже полного обнажения базальной мембраны. После такого повреждения эпителий должен восстановиться, чтобы функционировать в полном объеме. Есть несколько механизмов реализации этого процесса, включая распространение и миграцию базальных клеток, за которыми следует пролиферация и дифференциация эпителиальных клеток [41]. В восстановление и регенерацию эпителия дыхательных путей вовлечено несколько клеточных и молекулярных факторов. Эти факторы находятся под контролем протеаз (металлопротеиназ), цитокинов и факторов роста, которые высвобождаются эпителиальными и мезенхимальными клетками. Проведенные исследования указывают на то, что Эуфорбиум композитум, обладающий противовирусным и противовоспалительным действием, обеспечивает стимуляцию функций слизистых оболочек, что приводит к повышению их сопротивляемости вирусным инфекциям и ускоренному восстановлению (рис. 3).

Комплексный механизм действия многокомпонентного препарата Эуфорбиум композитум объясняет его

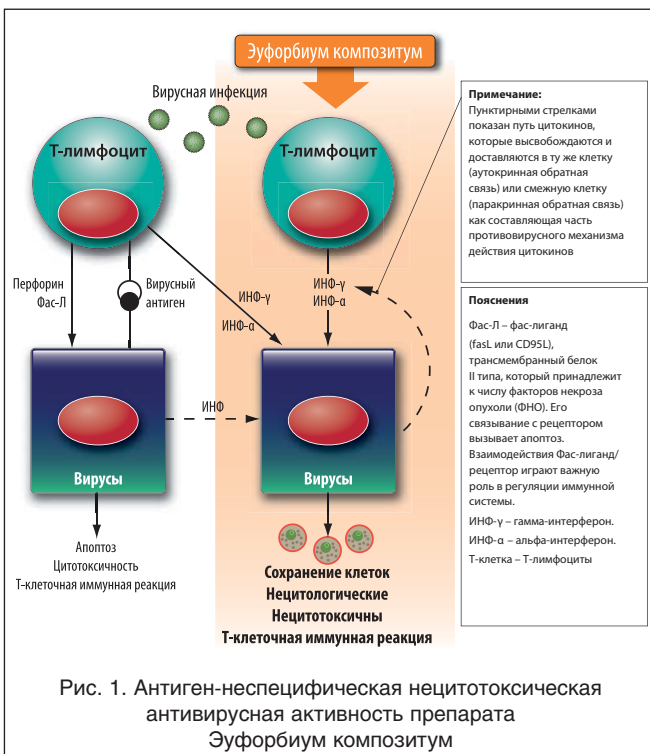


Рис. 1. Антиген-неспецифическая нецитотоксическая антивирусная активность препарата Эуфорбиум композитум

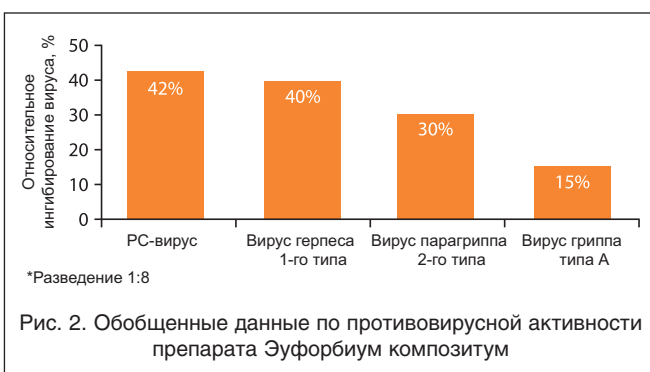


Рис. 2. Обобщенные данные по противовирусной активности препарата Эуфорбиум композитум

клиническую эффективность, показанную в различных проведенных ранее клинических исследованиях. В частности, препарат показал статистически достоверные результаты по сравнению с плацебо (как по всей совокупности симптомов, так и по параметру обструкции дыхательных путей) при хроническом синусите в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [27]. В ходе сравнения эффективности терапии ринитов и синуситов в рамках открытого исследования с активным контролем Эуфорбиум композитум показал сравнимые с ксилометазолином результаты по 10 контрольным параметрам (симптомам), при этом продемонстрировав существенно лучшую переносимость по сравнению с данным симпатомиметиком [34].

Также обращает на себя внимание возможность длительного назначения препарата Эуфорбиум композитум при хронических формах заболеваний. Данное обстоятельство позволяет назначать продолжительные курсы лечения при ряде хронических патологий ЛОР-органов и получать хорошие клинические результаты. Например, при хроническом синусите через 2 нед. после начала курса терапии достоверные улучшения симптоматики были отмечены у 74,9% пациентов [29], а при хроническом медикаментозном рините – у 70,5%, при атрофическом рините – у 73,9% [28]. При этом в ходе длительных клинических наблюдений за пациентами, проходившими курс лечения атрофического и сухого ринита и озоны, у 55 пациентов не было отмечено ни одного случая побочных реакций на фоне 6–12-месячной терапии препаратом Эуфорбиум композитум [32], а общее состояние пациентов, симптоматика заболевания и параметры носового дыхания достоверно улучшались [32, 36].

Таким образом, основываясь на результатах многочисленных опубликованных научных и клинических исследований, можно отметить, что препарат Эуфорбиум композитум (назальный спрей) обладает следующими свойствами:

- оказывает комплексное многоцелевое действие на наиболее распространенные вирусы верхних дыхательных путей и на противовоспалительные медиаторы, а также поддерживает функции слизистой оболочки носа;
- имеет эффективность, доказанную большим числом исследований и публикаций относительно приме-

нения у пациентов всех возрастов при рините, синусите и риносинусите различной этиологии;

- по силе действия не уступает ксилометазолину, но лучше переносится пациентами;
- безопасен для пациентов любого возраста;
- безопасен при сочетанном применении с другими лекарственными препаратами;
- очень редко вызывает побочные эффекты, не имеет значимых противопоказаний;
- не вызывает синдрома отмены или тахифилаксии;
- показан для длительного применения.

Литература

1. Dykewicz M.S., Hamilos D.L. Rhinitis and sinusitis // *J Allergy Clin Immunol.* 2010. Vol. 125 (Suppl 2). P. 103–115.
2. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012 // *Rhinology.* 2012. Vol. 50 (Suppl 23). P. 1–298.
3. Settipesane R.A., Charneck D.R. Epidemiology of rhinitis: allergic and nonallergic // *Clin Allergy Immunol.* 2007. Vol. 19. P. 23–34.
4. Mattos J.L., Woodard C.R., Payne S.C. Trends in common rhinologic illnesses: analysis of U.S. healthcare surveys 1995–2007 // *Int Forum Allergy Rhinol.* 2011. Vol. 1 (1). P. 3–12.
5. Punekar Y.S., Sheikh A. Establishing the incidence and prevalence of clinician-diagnosed allergic conditions in children and adolescents using routinely collected data from general practices // *Clin Exp Allergy.* 2009. Vol. 39 (8). P. 1209–1216.
6. Ghouri N., Hippisley-Cox J., Newton J. et al. Trends in the epidemiology and prescribing of medication for allergic rhinitis in England // *J R Soc Med.* 2008. Vol. 101 (9). P. 466–472.
7. Klossek J.M., Annesi-Maesano I., Pribil C. et al. [INSTANT: national survey of allergic rhinitis in a French adult population based-sample] // *Presse Med.* 2009. Vol. 38 (9). P. 1220–1229.
8. Quercia O., Inconvaia C., Puccinelli P. et al. Prevalence of allergic disorders in Italy: the Cotignola population study // *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2012. Vol. 44 (1). P. 5–11.
9. Hamilos D.L. Chronic rhinosinusitis patterns of illness // *Clin Allergy Immunol.* 2007. Vol. 20. P. 1–13.
10. Bhattacharyya N. Functional limitations and workdays lost associated with chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis // *Am J Rhinol Allergy.* 2012. Vol. 26 (2). P. 120–122.
11. Hastan D., Fokkens W.J., Bachert C. et al. Chronic rhinosinusitis in Europe – an underestimated disease. A GA(2)LEN study // *Allergy.* 2011. Vol. 66 (9). P. 1216–1223.
12. Jarvis D., Newson R., Lotvall J. et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA(2)LEN survey in Europe // *Allergy.* 2012. Vol. 67 (1). P. 91–98.
13. Skoner D.P. Complications of allergic rhinitis // *J Allergy Clin Immunol.* 2000. Vol. 105 (6 Pt 2). P. 605–609.
14. Cruz A.A., Popov T., Pawankar R. et al. ARIA Initiative Scientific Committee. Common characteristics of upper and lower airways in rhinitis and asthma: ARIA update, in collaboration with GA(2)LEN // *Allergy.* 2007. Vol. 62 (Suppl 84). P. 1–41.
15. De Groot E.P., Nijkamp A., Duiverman E.J. et al. Allergic rhinitis is associated with poor asthma control in children with asthma // *Thorax.* 2012 Jan 2. [Epub ahead of print].
16. Dixon A.E. Rhinosinusitis and asthma: the missing link // *Curr Opin Pulm Med.* 2009 Jan. Vol. 15 (1). P. 19–24.
17. Lunn M., Craig T. Rhinitis and sleep // *Sleep Med Rev.* 2011. Vol. 15 (5). P. 293–299.
18. Meltzer E.O., Nathan R., Derebery J., et al. Sleep, quality of life, and productivity impact of nasal symptoms in the United States: findings from the Burden of Rhinitis in America survey // *Allergy Asthma Proc.* 2009. Vol. 30 (3). P. 244–254.
19. Craig T.J., Ferguson B.J., Krouse J.H. Sleep impairment in allergic rhinitis, rhinosinusitis, and nasal polyposis // *Am J Otolaryngol.* 2008. Vol. 29 (3). P. 209–217.
20. Hartgerink-Lutgens I., Vermeeren A., Vuurman E., Kremer B. Disturbed cognitive functions after nasal provocation in patients with seasonal allergic rhinitis // *Clin Exp Allergy.* 2009. Vol. 39 (4). P. 500–508.
21. Meltzer E.O., Gross G.N., Katial R., Storms W.W. Allergic rhinitis substantially impacts patient quality of life: findings from the Nasal Allergy Survey Assessing Limitations // *J Fam Pract.* 2012. Vol. 61 (2 Suppl). P. 5–10.
22. Nathan R.A. The burden of allergic rhinitis // *Allergy Asthma Proc.* 2007. Vol. 28 (1). P. 3–9.
23. Blaiss M.S. Pediatric allergic rhinitis: physical and mental complications // *Allergy Asthma Proc.* 2008. Vol. 29 (1). P. 1–6.
24. Vuurman E.F., van Veggel L.M., Uiterwijk M.M. et al. Seasonal allergic rhinitis and antihistamine effects on children's learning // *Ann Allergy.* 1993. Vol. 71 (2). P. 121–126.



Рис. 3. Стимуляция функций слизистых оболочек препаратом Эуфорбиум композитум

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

ПЛАН 2016



январь
Деловая программа
**«Традиции и новые
направления европейской
фармацевтической отрасли.
Рождественский Бал
фармацевтов в Вене»**
Вена (Австрия)



3 марта
V Научно-практическая конференция
**«Фундаментальная и практическая
урология. Лопаткинские чтения»**



21 – 22 марта
VIII Научно-практическая конференция
**«Актуальные вопросы
респираторной медицины»**



24 – 26 марта
XII Московский городской съезд
эндокринологов
«Эндокринология столицы - 2016»



31 марта – 1 апреля
XIV Научно-практическая конференция
**«Внутрибольничные инфекции
в стационарах различного профиля,
профилактика, лечение осложнений»**



12 мая
IX Научно-практическая конференция
**«Современные технологии и методы
диагностики различных групп
заболеваний, лабораторный анализ»**



19 – 20 мая
XIV Научно-практическая конференция
**«Фармакологические и физические
методы лечения в оториноларингологии»**



30 мая
Научно-практическая конференция,
посвященная международному дню
бронхиальной астмы
«Бронхиальная астма - сегодня и завтра»



июнь
Посещение международной выставки
ингредиентов, полуфабрикатов
и вспомогательных продуктов
для фармацевтической промышленности
«CPHl China»
Шанхай (Китай)



23 – 24 июня
XIV Научно-практическая конференция
**«Безопасность больного
в анестезиологии и реаниматологии»**



4 – 5 октября
XIV Научно-практическая конференция
**«Инфекционные болезни
и антимикробные средства»**



октябрь
Посещение международной выставки
ингредиентов, полуфабрикатов
и вспомогательных продуктов
для фармацевтической промышленности
«CPHl Worldwide»
Барселона (Испания)



19 – 20 октября
VI Московский Форум
**«Дерматовенерология и косметология:
синтез науки и практики»**



1 ноября
X Научно-практическая конференция
**«Современная гематология.
Проблемы и решения»**



14 ноября
Научно-практическая конференция,
посвященная международному дню
пневмонии
«Пневмония - сегодня и завтра»



17 – 18 ноября
XV Московская Ассамблея
«Здоровье столицы»



21 ноября
Научно-практическая конференция,
посвященная международному дню
ХОБЛ
«ХОБЛ - сегодня и завтра»



10 декабря
VI Межрегиональная конференция
**«Алгоритмы диагностики и лечения
эндокринных заболеваний»**



15 – 16 декабря
X Научно-практическая конференция
**«Эндокринологические аспекты
в педиатрии»**

Особенности рентгенологической картины у больных вирусно-бактериальной пневмонией и прогнозирование риска острого респираторного дистресс-синдрома

Д.В. Кутькин

КГБУЗ «Городская больница № 5», г. Барнаул

Для цитирования. Кутькин Д.В. Особенности рентгенологической картины у больных вирусно-бактериальной пневмонией и прогнозирование риска острого респираторного дистресс-синдрома // РМЖ. 2016. № 3. С. 144–147.

Введение

Диагностируемая по рентгеновским снимкам пневмония традиционно оценивается, прежде всего, количественно: отражается объем поражения, интенсивность воспалительной инфильтрации. Риск острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) выражается в количестве пораженных квадрантов легких [1]. Во многих руководствах, статьях, обзорах рентгенологическая картина называется в числе ведущих критериев диагностики тяжелой пневмонии, вирусно-бактериальной пневмонии, вирусной пневмонии, ОРДС, однако формулировки в разделе «Изменения в легких» очень скудны – «двухсторонние инфильтраты», «диффузное поражение», «обширные участки консолидации». Актуально выделить особенности рентгенологической картины при данных состояниях, использовать в работе не только количественные, но и качественные критерии.

Цель исследования: выявить особенности рентгенологической картины у больных вирусно-бактериальной пневмонией. Разработать критерии качественной оценки рентгенологической картины у больных пульмонологического профиля, использовать их при прогнозировании риска ОРДС.

Материал и методы

В настоящем исследовании использованы наблюдения, сделанные во время эпидемического сезона гриппа H1N1 в 2009–2010 гг., и небольшое количество наблюдений в ходе текущего эпидемического сезона 2015–2016 гг. С целью более эффективного анализа и сравнения рентгенологической картины легких разработаны 4 критерия качественной оценки (в т. ч. для КТ) у пульмонологических больных, которые обозначены аббревиатурой TPLS (от лат. – thorax, pulmones, lobules, substratum и греч. – syndrome) (табл. 1).

Данная шкала является синдромальной, детализация синдромов входит в задачи описательной части анализа рентгеновского снимка (или КТ). Для оценки каждого критерия предусмотрено 3 степени (0, 1, 2), дополнительно допускаются переходные состояния (0–1, 0–2, 1–2). Итоговую оценку по всем 4 критериям предполагается выражать не в виде суммы баллов (количественный подход), а в виде комбинации значений 4-х критериев. При выборе значения для 1-го критерия – «нарушение пневматизации» – в расчет принимались не только явные признаки эмфиземы или явления ателектаза легочной ткани, но и промежуточные состояния в виде гипервоздушности или гиповоздушности [2], глубокой или малой степени вдоха. Локальные, асимметричные хронические изменения (2-й критерий), по нашему мнению, лучше отражают хронический фон, т. к. заключение «пневмосклероз» на основании общей картины легочного рисунка очень вариабельно и в большой степени зависит от качества снимка, индивидуальной точки зрения специалиста и не всегда находит подтверждение по результатам КТ. Локальные хронические изменения в S1–S2 легких наиболее часто ассоциируются с посттуберкулезными. Бронхоэктазы (3-й критерий) наряду с интерстициальным поражением) относятся к хроническим изменениям, но возможна стадия обострения, бронхоэктазы могут сочетаться с бронхиолоэктазами и бронхолитом. Под синдромом интерстициального поражения мы подразумеваем любое уплотнение интерстиция (сюда же относим мелкоочаговую диссеминацию), требующее лечения или обязательного рентгенологического контроля в динамике. Структура участка патологической плотности (4-й критерий) может быть представлена несколькими составляющими, активность процесса подразумевает прогрессирование процесса без лечения.

Таблица 1. Критерии оценки рентгенологической картины легких

| TPLS | T (thorax) | P (pulmones) | L (lobules) | S (substratum/syndrome) |
|-------------------|--|---|---|---|
| Степень изменений | Нарушение пневматизации легочных полей | Хронический фон в виде локальных фиброзов, спаек, кальцинатов | Синдром интерстициального поражения, бронхоэктазы | Участок патологической плотности с активностью процесса |
| 0 | Отсутствует | Отсутствует | Отсутствует | Отсутствует |
| 1 | Повышение, признаки эмфиземы | в S1–S2 | Ограниченный или сомнительный процесс | Малый объем изменений с активностью процесса |
| 2 | Понижение, признаки гиповентиляции | В средних и/или нижних отделах | Распространенный, явный процесс | Большой объем изменений с активностью процесса |

Результаты и их обсуждение

Более полные результаты будут получены после завершения текущего эпидемического сезона и сопоставления данных за несколько лет. В настоящее время при анализе рентгенограмм легких больных пульмонологического профиля использованы опыт эпидемического сезона 2009–2010 гг. и вышеописанные критерии.

При использовании критериев TPLS для оценки рентгенологической картины легких у больных пульмонологического профиля мы отражали: асимметрию пневматизации легочных полей и степень вдоха во время снимка, в т. ч. в динамике; наличие локальных хронических изменений как свидетельство перенесенных, как правило, воспалительных заболеваний легких; наличие признаков уплотнения интерстициального компонента наряду с паренхиматозными инфильтратами – при таком сочетании мы предполагаем более тяжелое течение заболевания [3]; локализацию инфильтратов с 2-х сторон, полисегментарно, что более характерно для вирусного компонента пневмонии [4].

В нашей больнице в период эпидемического сезона 2009–2010 гг. (грипп H1N1) пациенты с диагнозом «пневмония» находились на лечении в отделениях пульмонологии № 1 и 2, инфекционных №1 и 2, отделении торакальной гнойной хирургии. У 54 пациентов (из них 17 беременных) диагностирована вирусно-бактериаль-

ная пневмония тяжелого течения, данные пациенты пролечены в отделениях пульмо- и общей реанимации, 28 (51,9%) человек находились на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), в т. ч. 7 беременных. Исследуемая группа представлена 54 пациентами, из них 18 (33,3%) мужчин и 36 (66,7%) женщин. Средний возраст – 35 лет (от 15 до 55 лет).

В анамнезе у всех пациентов – острое респираторное заболевание. Количество дней, проведенных в реанимации, от 3-х до 32 сут, в среднем – 17 дней. Умерли 6 больных. Некоторые больные находились на лечении в других стационарах от нескольких дней до недели и были переведены к нам в тяжелом состоянии. У всех двухсторонние инфильтраты в легких на момент поступления. Всем больным проводилась рентгенография легких, КТ проведена 20 больным. Сроки пребывания в нашем стационаре у большинства больных достигали 2-х мес. Начало клинических проявлений вирусно-бактериальной пневмонии приходилось в среднем на 3–5-й день (реже – на 8-й день) от начала заболевания. Показаниями к переводу в реанимационное отделение служила клиническая картина быстро прогрессирующей острой дыхательной недостаточности (ОДН), ОРДС. Признаки ОДН развивались, как правило, в течение 24 ч. ОРДС был диагностирован в 37 случаях.



Рис. 1. Пациентка 39 лет. Правосторонний пневмоторакс с вирусно-бактериальной пневмонией

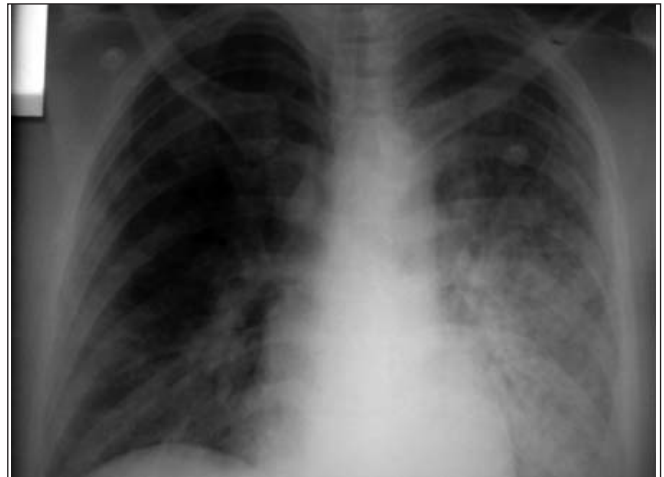


Рис. 3. Пациентка 39 лет. Картина вирусно-бактериальной пневмонии, начальный период заболевания. Двухстороннее поражение легочной ткани



Рис. 2. Пациентка 39 лет. Правосторонний пневмоторакс; состояние после дренирования плевральной полости справа

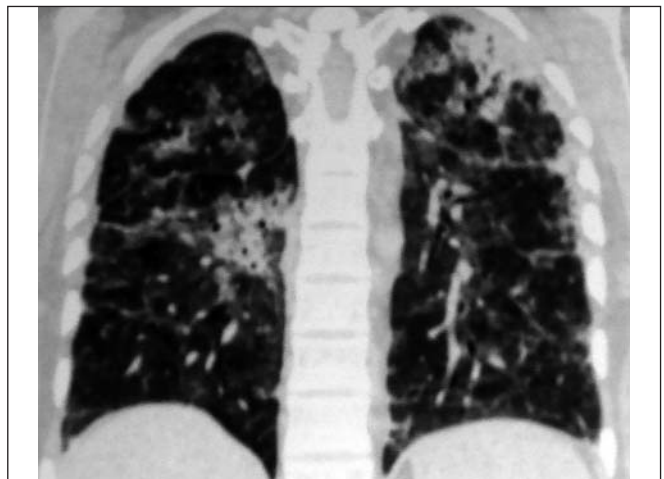


Рис. 4. Пациентка 39 лет. КТ-картина легких через 40 дней после начала заболевания. Дорсальные отделы

В 2009–2010 гг. при анализе рентгенограмм КТ легких пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией сделаны следующие наблюдения: «застывшая картина», очень медленное изменение рентгенологической картины при исследованиях в динамике в течение 1–2 нед.; малая степень вдоха по снимку легких у всех пациентов; двухстороннее полисегментарное поражение легких у 46 (85,1%) пациентов. У всех пациентов поражение легких было асимметричным [4], встречались крупные интенсивные инфильтраты. Отсутствие плеврита – у большинства пациентов, единичные случаи плевритов малого объема – у 5 (9,2%) пациентов. Пневмотораксы – у 8 (28,6%) пациентов из 28 находящихся на ИВЛ (рис. 1 и 2).

Рентгенограммы легких: картина либо неспецифична – двухсторонние участки затемнения (воспалительные инфильтраты), либо показывает сочетание интерстициального поражения и воспалительных инфильтратов, в последнем случае у небольшого количества пациентов объем инфильтрации был мал, но тем не менее имел место ОРДС. Двухсторонние инфильтраты наблюдались одинаково часто в верхних и нижних отделах (рис. 3).

КТ легких: характерны 2 признака – консолидация (инфильтрация, заполнение просвета альвеол патологическим субстратом [5]) легочной ткани и «матовое стекло» (признак альвеолита, уплотнение стенок альвеол [5]). Консолидация с тенденцией к перибронхиальному расположению у большинства больных превалирует над «матовым стеклом». Реже – хаотические участки консолидации. Субплевральная консолидация – у всех больных (рис. 4–6).

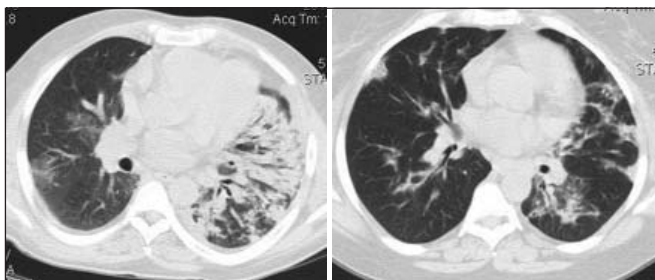


Рис. 5. Пациент 33 лет. КТ-картина вирусно-бактериальной пневмонии в начальном периоде заболевания. Уровень устьев бронхов базальных сегментов

Рис. 6. Пациентка 42 лет. КТ-картина вирусно-бактериальной пневмонии. Уровень устьев бронхов базальных сегментов



Рис. 7. Пациентка 33 лет. Остаточные поствоспалительные изменения через 38 дней от начала заболевания

Таким образом, наиболее частыми вариантами по шкале TPLS были TPLS 2002, TPLS 2012, реже варианты TPLS 2001, TPLS 2011. С учетом большей информативности КТ легких по сравнению с традиционными рентгенограммами по результатам КТ вариант TPLS может быть уточнен. Как правило, синдром интерстициального поражения, выявленный по традиционным рентгенограммам, соответствовал на КТ легким сочетанию слабо выраженной перибронхиальной консолидации и мелким участкам «матового стекла» полилопной локализации (т. е. наблюдалось сочетание симптомов паренхиматозного уплотнения легочной ткани). ОРДС соответствовали варианты TPLS 2002 и TPLS 2022 (преимущественно анализировались рентгенограммы органов грудной клетки, т. к. проведение КТ было ограничено тяжестью состояния больных).

В динамике у всех больных и рентгенограммы, и КТ легких показывали отсутствие полного восстановления нормальной рентгенологической картины: у всех сохранялись уплотненные междольковые перегородки, линейные фиброзы/ателектазы, участки консолидации, но уже в значительно меньшем объеме (рис. 7 и 8).

В начале болезни и к моменту выписки воздушность легочных полей диффузно снижена (подчеркнем, что все исследования делаются на вдохе больного), поэтому по КТ не всегда можно определить: это «матовое стекло» (признак альвеолита, фиброза межальвеолярных перегородок [5]) или выраженная гипопневматизация (отсутствие полноценного вдоха).

Среди всех больных, перенесших пневмонию за эпидемический сезон 2009–2010 гг., не встретилось абсолютно схожей КТ-картины, несмотря на одни и те же КТ-симптомы. При сопоставлении КТ-картины у больных вирусно-бактериальной пневмонией с диагностированным ОРДС и без ОРДС мы не выявили достоверной разницы вентрально-дорсального градиента плотности легочной ткани. Вентрально-дорсальный градиент при КТ-исследовании отчетливо выражен у пациентов с проявлениями сердечной недостаточности. Кроме того, у пациентов с явлениями сердечной недостаточности по КТ часто отмечался симптом мозаичной перфузии, который не встретился ни у одного из пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией и ОРДС.

В наблюдениях за эпидемический сезон 2015–2016 гг. мы встретили 12 случаев вирусно-бактериальной пневмонии, не во всех подтвержден грипп H1N1, однако у всех пациентов в анамнезе острое респираторное заболева-

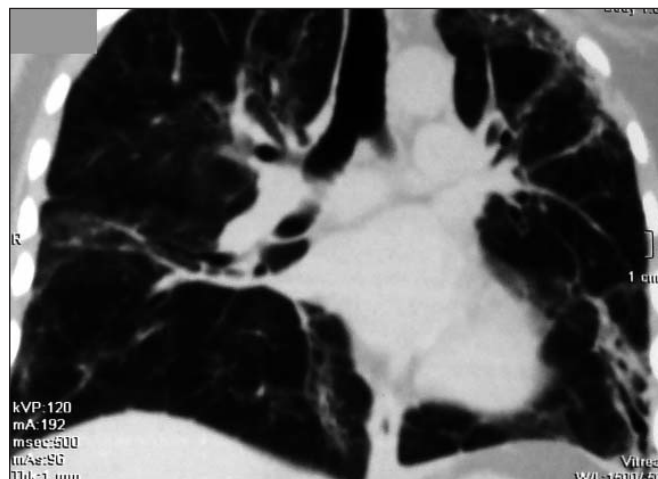


Рис. 8. Пациентка 39 лет. КТ-динамика через 4,5 мес. от начала перенесенного заболевания. Срединный срез. Двухсторонний поствоспалительный фиброз

ние и схожая рентгенологическая картина. В исследуемой группе из 12 пациентов – 8 (66,7%) мужчин и 4 (33,3%) женщины. Средний возраст – 51 год (от 28 до 79 лет). При исследовании первых снимков можно говорить о сомнительной, но все же вероятной картине пневмонии или о двухсторонней пневмонии малого объема. При контрольном исследовании через 3–6 дней (рентгеновские снимки или КТ легких) наблюдается двухсторонняя полисегментарная пневмония большого объема с несколькими инфильтратами. Крупные долевые высокоинтенсивные инфильтраты отсутствуют. Поражены преимущественно отделы легких ниже уровня бифуркации трахеи. По результатам КТ, объем поражения значительно больше, чем по рентгеновским снимкам, уплотнение легочной ткани – паренхиматозного характера. Положительная динамика на фоне лечения антибиотиками имела место у всех пациентов на 8–12-й день, «застывшей картины» не отмечено. Плеврит и случаи ОРДС не выявлены.

По шкале TPLS при первичном рентгеновском исследовании TPLS 000(0–1), т. е. сомнительная инфильтрация в малом объеме, при контрольном исследовании TPLS 002(0–2) или TPLS 2012. На фоне обратного развития пневмонии TPLS 000(1–2), т. е. инфильтрация среднего объема, присутствуют переходные изменения. Наиболее характерный вариант вирусно-бактериальной пневмонии для эпидемического сезона 2015–2016 гг. – TPLS (0–2)002, т. е. умеренно страдает степень вдоха, хронических изменений нет, синдром интерстициального поражения отсутствует, большой объем двухсторонней неравномерной инфильтрации.

Выводы

На основании наблюдений за 2009–2010 гг. и анализа небольшого количества случаев вирусно-бактериальной пневмонии в эпидемическом сезоне 2015–2016 гг. нами сделаны следующие выводы.

1. Вирусно-бактериальная пневмония чаще встречается у людей трудоспособного возраста без фоновых хронических изменений в легких.
2. Случаи вирусно-бактериальной пневмонии эпидемического сезона 2009–2010 гг. чаще отмечены у женщин, с высокой долей заболеваемости у беременных.
3. Для вирусно-бактериальных пневмоний не характерны сопутствующие плевриты.
4. «Застывшая картина» на снимках легких в динамике может расцениваться как самостоятельный критерий вирусно-бактериальной пневмонии и ОРДС.
5. Неравномерность, полноточность, малый размер и разная интенсивность участков паренхиматозного уплотнения (инфильтрации) легочной ткани на рентгеновских снимках формируют, наряду с картиной инфильтратов, картину интерстициального поражения при вирусно-бактериальной пневмонии.
6. Вирусно-бактериальная пневмония часто имеет асимметричную картину по результатам рентгенографии и КТ, не отмечается тенденции к поражению прикорневых отделов легких, что можно использовать при дифференциальном диагнозе с двухсторонней пневмонией после эпизода отека легких у тяжелых больных с выраженными нарушениями гемодинамики.
7. Вирусно-бактериальные пневмонии эпидемических сезонов 2009–2010 гг. и 2015–2016 гг. имеют схожую рентгенологическую картину, но для пневмоний 2015–2016 гг. не характерно длительное течение, не отмечено случаев ОРДС, менее выражено нарушение экскурсии легких, не характерны крупные высокоинтенсивные инфильтраты, выявляется поражение преимущественно нижних отделов легких.

По результатам работы с больными пульмонологического профиля, в частности с больными вирусно-бактериальной пневмонией, нами выдвинуто несколько гипотез.

1. Фоновые хронические изменения в легких, возможно, не только показатель «ненормы», но и показатель «подготовленности» легких к повторным воспалительным заболеваниям. Возможно, что отсутствие хронического фона в легких – большой фактор риска вирусно-бактериальной пневмонии, чем наличие хронических изменений.

2. Объем поражения легочной ткани не всегда играет решающую роль в возникновении ОРДС. Возможно, при большом объеме воспалительной инфильтрации в легких есть значение TPLS, при котором ОРДС возникает редко.

3. Возможно, при статистическом анализе за длительный период можно будет выявить наиболее частые варианты TPLS при вирусно-бактериальной пневмонии, сопровождавшие вспышки гриппа в разное время.

4. Явления мозаичной перфузии могут быть не только вариантом патологических изменений, но и свидетельством срабатывания адаптационных механизмов сурфактантной системы [6].

5. Вероятно, при ОРДС имеется тенденция к выравниванию плотности легочной ткани и уменьшению градиента между различными отделами легких по сравнению с показателями плотности легочной ткани у пульмонологических больных без ОРДС.

Заключение

Вирусно-бактериальную пневмонию, ассоциируемую с тяжелым течением, образно можно сравнить с пневмонией в «доантибактериальную эру», что выражается в двухстороннем полисегментарном поражении легких, «застывшей» рентгенологической картине, высоким риске развития ОРДС, остаточных поствоспалительных изменениях.

Возможно, целесообразно критерий отсутствия динамики – «застывшая картина» – применять для классификации внутри группы вирусно-бактериальных пневмоний.

На наш взгляд, перспективы диагностики вирусно-бактериальной пневмонии, прогнозирования риска ОРДС во многом связаны с усовершенствованием ведущего – лучевого метода диагностики, что должно выражаться в анализе рентгеновских изображений легких с использованием качественных критериев, детализации наиболее характерных признаков при динамическом наблюдении.

Литература

1. The ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome. The Berlin definition of ARDS // *JAMA*. Published online May 21, 2012.
2. Труфанов Г.Е., Кузнецова Н.Ю., Рязанов В.В. и др. Рентгеновская компьютерная томография в диагностике хронической обструктивной болезни легких. СПб., 2009. 125 с.
3. Кузькин Д.В., Корнилова Т.А. Закономерности клинического течения и картины компьютерной томографии у больных пневмонией, динамическое наблюдение. *Невский радиологический форум 2015*. СПб., 2015. С. 377–378.
4. Герасимова А.С., Митрошина С.Ю., Купрюшина Н.В. и др. Клинико-морфологические особенности течения внебольничной пневмонии в эпидемию гриппа А/Н1N1 // *Пульмонология*. 2012. № 4. С. 50–55.
5. Компьютерная томография высокого разрешения в дифференциальной диагностике интерстициальных пневмоний: учеб. пособие / под ред. А.Л. Юдина. М., 2007. 72 с.
6. Сильверстов В.П. Застывшие пневмонии. Л.: Медицина, 1981. 288 с.

Боль в спине: современная тактика ведения пациентов

Профессор П.Р. Камчатнов¹, к.м.н. А.В. Чугунов¹, профессор Х.Я. Умарова²

¹ГБОУ ВПО «РГИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

²ГОУ ВПО ЧГМУ, г. Грозный

Для цитирования: Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Умарова Х.Я. Боль в спине: современная тактика ведения пациентов // PMЖ. 2016. № 3. С. 148–153.

Скелетно-мышечные болевые синдромы исключительно распространены в популяции, причем наиболее часто встречаются разнообразные варианты поражения позвоночника и прилегающих тканей. В силу ряда биомеханических и физиологических особенностей наиболее уязвимым является поясничный отдел позвоночника, что стало основанием для выделения синдрома поясничной боли (ПБ) (син.: боль в нижней части спины). Распространенность ПБ очень высока и достигает 76% [1]. Считается, что в течение 12 мес. не менее одного эпизода ПБ переносят до 80% взрослых, причем на протяжении последующего года у 2/3 из них наблюдается рецидив болевого синдрома [2]. По мере увеличения периода наблюдения встречаемость ПБ неуклонно возрастает. Следует отметить, что, несмотря на исключительное внимание к проблеме скелетно-мышечной боли и издание ряда национальных и региональных рекомендаций по оказанию помощи таким пациентам, число их не уменьшается, более того, имеет тенденцию к увеличению. Несмотря на определенные различия в распространенности и заболеваемости, обусловленные характером трудовой деятельности, уровнем повседневных нагрузок, степенью доступности медицинской помощи, генетическими особенностями и другими факторами, проблема ПБ носит универсальный для различных регионов характер. Представляет интерес тот факт, что заболеваемость исключительно высока в тех регионах, в которых проживают люди, занимающиеся преимущественно сельскохозяйственными работами, лишенные таких, казалось бы, установленных факторов риска, как воздействие низких температур, избыточной массы тела и пр. [3]. Есть основания полагать, что дальнейший прирост числа таких больных будет происходить именно за счет стран с развивающейся экономикой, расположенных в Азии и Африке. В целом наличие ПБ сопряжено с немалыми материальными затратами на лечение (медицинскую помощь, приобретение лекарственных препаратов и других медицинских средств лечения) и регулярной временной утратой трудоспособности.

В большинстве случаев эпизоды острой ПБ носят обратимый характер и у значительного числа пациентов на фоне лечения боль купируется в течение 4–8 нед., хотя и имеет склонность к рецидивированию. Вместе с тем нередко ПБ приобретает затяжной характер, а в 3–7% случаев переходит в хроническую форму [4]. Согласно данным недавно опубликованного систематизированного обзора эпидемиологических исследований проблемы мышечно-скелетных болей, распространенность хронического болевого синдрома составляет во взрослой популяции от 2 до 40% с медианой, приходящейся на 15% [5]. Формирование хронического болевого синдрома представляет собой, по сути дела, становление нового заболевания, которое имеет свои особенности развития, оказывает присущее только ему влияние на жизнедеятельность индивидуума и требует соответствующих лечебных и профилактических подходов.

Считается, что преимущественное поражение поясничного отдела позвоночника обусловлено рядом характерных анатомических и физиологических особенностей. Именно на эту область приходится максимальная нагрузка,

связанная с весом тела, в поясничных позвоночных двигательных сегментах осуществляется значительный объем движений в различных плоскостях (сгибание-разгибание, повороты в стороны, ротация), что создает значительные нагрузки на суставные поверхности, межпозвонковые диски и связочный аппарат [6]. Такие анатомо-физиологические особенности поясничного отдела позвоночника служат предпосылками для относительно раннего развития дегенеративных изменений в различных его элементах.

Одной из частых и важных причин возникновения ПБ является остеоартроз дугоотростчатых суставов позвоночника [7], не менее частые причины – гипертрофия и оссификация связочного аппарата позвоночника, усугубляемые в отдельных случаях врожденными особенностями его строения. Изменения со стороны суставно-связочного аппарата могут способствовать развитию и прогрессированию нестабильности позвонков, которая способна сама по себе стать источником болевых ощущений, в особенности в условиях чрезмерных статических и динамических нагрузок на позвоночник. Оссификация связок позвоночника, в первую очередь задней продольной связки, может послужить причиной раздражения ноцицепторов, компрессии спинальных корешков, реже – непосредственно спинного мозга или кровоснабжающих его артерий. В результате значительной гипертрофии связочного аппарата, расположенного в полости спинального канала, возможно развитие его сужения с формированием спинального стеноза [8]. Считается, что намного реже причиной ПБ служит остеохондроз [9]. Результаты многолетних исследований показали, что сам по себе остеохондроз, не осложненный крупной грыжей межпозвонкового диска, способной вызвать компрессию спинального корешка, не является причиной болевого синдрома, а представляет собой маркер неблагоприятия соединительной ткани.

Становление и прогрессирование комплекса дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника, вызывающего развитие болевого синдрома, приводит к формированию мышечного спазма с последующими нарушениями осанки и аномального, несвойственного индивидууму двигательного стереотипа. Мышечный спазм, как таковой, на определенном этапе развития заболевания выполняет защитные функции за счет ограничения избыточной подвижности и предупреждения появления или усиления болевых ощущений при движении. В том случае, если длительность его становится чрезмерной, он превращается в патогенетический фактор поддержания ПБ и формирует стойкое нарушение статико-динамических функций. Кроме того, структурные изменения, развивающиеся в мышечной ткани, сами по себе становятся самостоятельным источником боли.

Важно также, что далеко не всегда в реальных клинических условиях представляется возможным установить точный источник ПБ и определить морфологические изменения, приводящие к ней. В помощь врачу разработан представленный на рисунке диагностический алгоритм по установлению причин боли в спине (рис. 1).

Считается, что в подавляющем большинстве случаев причина ПБ кроется в комплексе структурно-функ-

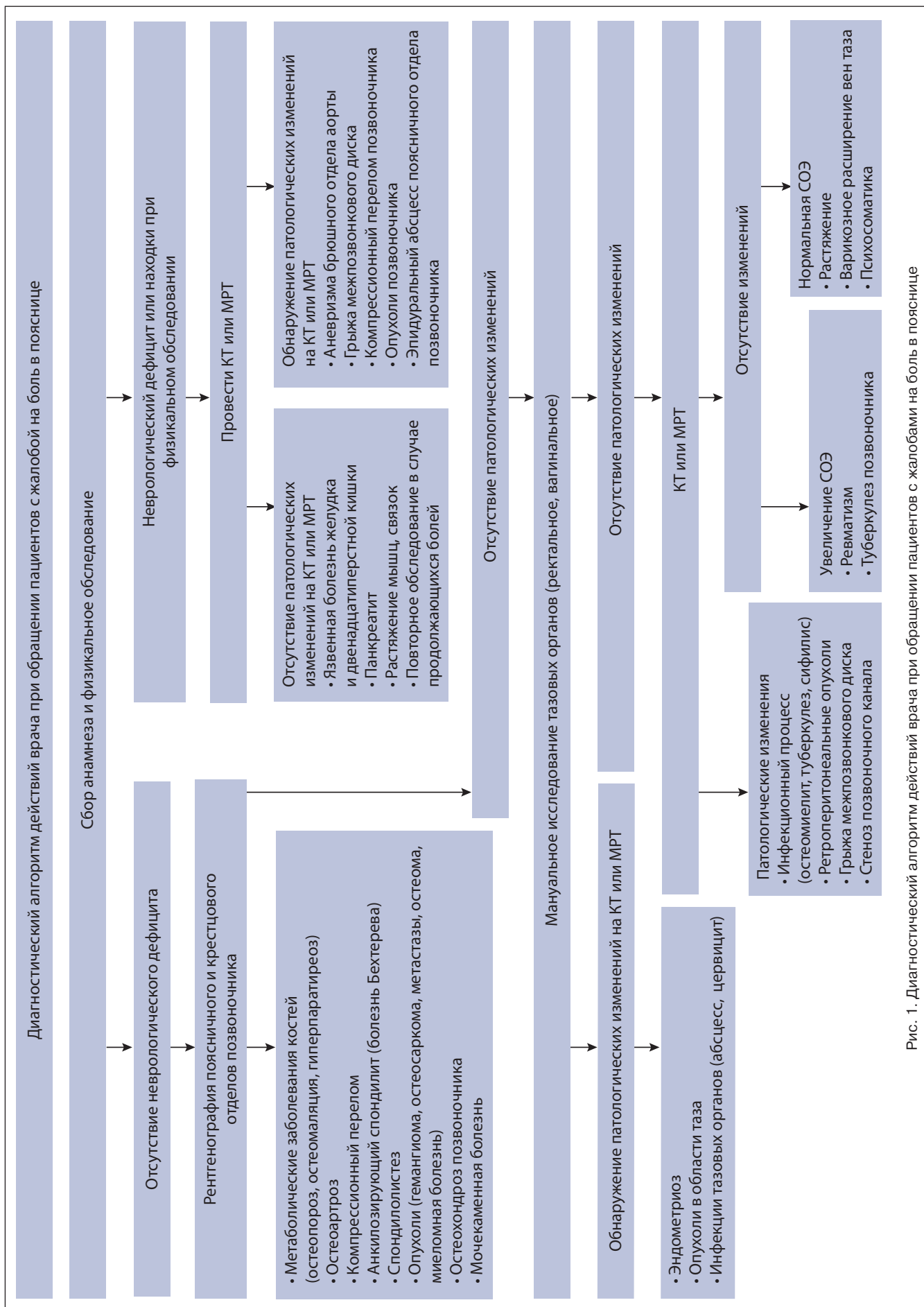


Рис. 1. Диагностический алгоритм действий врача при обращении пациентов с жалобами на боль в пояснице

циональных нарушений в позвоночнике и прилежащих мягких тканях, обусловленных дегенеративными изменениями. В этой связи синдромологический диагноз «поясничная боль» представляется вполне уместным и удобным для определения доброкачественного первичного болевого синдрома, не связанного с нарушением функций невралных структур (спинальных корешков или самого спинного мозга).

Одной из основных задач ведения пациента с ПБ является максимально быстрое купирование болевого синдрома. Серьезная практическая проблема заключается в снижении болевого синдрома до уровня, который пациент расценит как приемлемый. Осложняют проблему ожидания пациента, когда он настроен на полное устранение боли и наличие даже умеренных неприятных ощущений расценивает как свидетельство тяжелого заболевания, которое сокращает привычный широкий двигательный режим и препятствует проведению реабилитационных мероприятий [10]. В таком случае пациент неправильно оценивает цели проводимого лечения, а при определенных личностных особенностях драматизирует свое состояние и оценивает болезнь как катастрофу, что в итоге приводит к неадекватной поведенческой стратегии и снижению эффективности лечебного процесса. Вероятно, задачей устранения болевого синдрома у пациентов с ПБ является не просто устранение боли и связанных с ней неприятных субъективных ощущений (чувства локального напряжения мускулатуры, тяжести, парестезии), но обеспечение возможности возвратиться к привычному или близкому к привычному образу жизни, расширить объем повседневных нагрузок и повысить их переносимость. В конечном итоге лечение должно быть направлено на восстановление качества жизни больного. Далеко не всегда следует добиваться полного устранения болевых ощущений, поскольку выполнение такой задачи не всегда объективно возможно вследствие имеющихся органических изменений опорно-двигательного аппарата. Кроме того, ориентирование пациента на полное устранение болевого синдрома способно сформировать у него не вполне верные представления о цели лечения – достижении полного обезболивания, а не возвращении способности к нормальному образу жизни за счет ограничения физических нагрузок и двигательного режима.

Следует также отметить, что, ориентируясь в своих ожиданиях на достижение максимального противоболевого эффекта, пациент нередко прекращает рекомендованное лечение, пытаясь найти более эффективные, по его мнению, лекарственные препараты или способы лечения. В одних случаях пациент может отказаться от той помощи, которую в состоянии предоставить официальная медицина, и обратиться в поиске помощи к непрофессионалам, в других – пациент пытается выбрать дозировку лекарственных препаратов, их комбинации исходя из собственных представлений или по рекомендациям лиц, не имеющих медицинского образования. Так или иначе, все это может вести к снижению эффективности терапии и веры больного в возможность выздоровления и в результате – к формированию хронического болевого синдрома, развитию осложнений.

С целью избежать указанных негативных явлений, необходимо проведение разъяснительных мероприятий (к сожалению, реальные условия, в которых происходит общение больного с врачом, далеко не всегда позволяют это осуществить). Для реализации этих целей в настоящее время рассматривается использование мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов с ПБ [11]. Эффективность и экономическая целесообразность такого подхода нуждаются в уточнении, однако многие элементы такой стратегии могут быть внедрены в клиническую практику. Серьезной проблемой является подготовка специа-

листов, занимающихся лечением пациентов с ПБ (неврологов, врачей общей практики и пр.), их ориентированность на проведение разъяснительных бесед с больным, использование элементов психотерапии [12].

По мере достижения достаточного снижения болевых ощущений необходимо расширение двигательного режима, начиная с восстановления привычных бытовых нагрузок (выполнения посильной привычной работы по ведению хозяйства и пр.), а затем усиливая их. Желательно, чтобы характер и интенсивность нагрузок подбирались совместно со специалистом по лечебной гимнастике, с учетом физических возможностей больного, исходного уровня его тренированности, возраста и пр. У значительного числа пациентов возможно нарастание интенсивности болевых ощущений на фоне расширения двигательного режима. Как правило, это не является основанием для полного исключения физических упражнений и перевода на постельный режим. В отдельных случаях, если нарастание боли является значительным и оказывает реальное ограничивающее воздействие на объем и интенсивность нагрузок, они должны быть ограничены. Существенную пользу могут принести дозированные физические нагрузки, комплексы упражнений, обеспечивающих не только поддержание должного уровня физических нагрузок, но и восстанавливающих подвижность позвоночника, направленных на поддержание правильной осанки, в частности элементов гимнастики йога [13]. Проблема купирования боли вследствие расширения режима может быть решена путем регулирования дозы обезболивающих препаратов в зависимости от самочувствия больного, т. е. не постоянного их приема, а в зависимости от потребности. При необходимости могут быть добавлены дополнительные препараты, применяемые однократно, в случае усиления интенсивности болевого синдрома. В этой ситуации возможно и, зачастую, эффективно применение не только энтерального или парентерального применения лекарственных средств, но также использование накожных лекарственных форм, оказывающих местный противоболевой эффект (кремы, гели). Одновременно необходимо подключать широкий спектр физиотерапевтических способов лечения, рефлексотерапию, массаж, мануальную терапию [14].

Для купирования болевого синдрома при ПБ в настоящее время наиболее часто используются анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), слабые опиоиды. Кроме того, для потенцирования противоболевого эффекта во многих странах широко используются такие дополнительные лекарственные средства, как миорелаксанты, витамины группы В, препараты, замедляющие дегенерацию хрящевой ткани. Выбор препарата для купирования боли определяется в первую очередь выраженностью его противоболевого действия, а также профилем безопасности применения и характером нежелательных побочных эффектов. Следует принимать во внимание, что обезболивающий эффект у многих НПВП или анальгетиков, в принципе, сопоставим и различия между их эффективностью не носят принципиального характера. В этой связи серьезными аргументами в пользу выбора конкретного препарата являются переносимость, характер возможных нежелательных побочных эффектов и его стоимость. Именно эти характеристики определяют решение вопроса о тактике лечения пациента с ПБ.

К сожалению, лекарственная терапия пациентов с ПБ нередко связана с развитием осложнений. Так, серьезную проблему представляет собой чрезмерно широкое применение опиоидов для купирования боли у пациентов с ПБ в ряде стран Северной Америки и Европейского союза [15]. Как свидетельствуют результаты анализа большого числа обращений за медицинской помощью по поводу ПБ и других мышечно-скелетных болей к врачам общей практики,

на протяжении десяти лет (с 1999–2000 гг. до 2009–2010 гг.) наблюдалась отчетливая тенденция к снижению частоты применения НПВП и анальгетиков (с 36,9 до 24,5%) [16]. Одновременно за указанный период времени имело место увеличение частоты назначений наркотических препаратов (в первую очередь – слабых опиоидов) с 19,3 до 29,1% от общего числа обращений. Такое широкое распространение опиоидов способно создавать предпосылки для их применения в немедицинских целях, вести к формированию лекарственной зависимости у пациентов. В значительной степени это касается и больных, которые получают комбинированные препараты, в составе которых содержатся слабые опиоиды [17]. В ряде стран, в частности в Северной Америке, также широко распространено применение в качестве миорелаксантов бензодиазепиновых производных. Возможность их противотревожного и эйфоризирующего действия необходимо принимать во внимание, рассматривая вероятность повторных обращений ряда пациентов за медицинской помощью и формирования хронического болевого синдрома. Следует отметить, что в Российской Федерации применение как опиоидов, так и бензодиазепиновых производных не предусмотрено у пациентов с ПБ.

Различным группам НПВП также присущи побочные эффекты, обусловленные особенностями их фармакологических эффектов. Так, неселективным ингибиторам циклооксигеназ (ЦОГ) 1-го и 2-го типов присущ гастро-токсический (язвенногенный) эффект, а для селективных ингибиторов ЦОГ-2 характерен протромботический эффект. Также многие НПВП могут оказывать нефро- и гепатотоксический эффекты, негативно влияя на систему кроветворения. Вопрос о потенциальном риске развития различных осложнений, возникающих вследствие применения различных НПВП и их комбинаций, а

также пути предупреждения побочных эффектов подробно анализируется в литературе [18].

Риск возникновения осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта вследствие применения неселективных ингибиторов ЦОГ всегда следует учитывать при выборе лечебной тактики. Риск язвенногенного эффекта возрастает при наличии содействующих факторов, в частности язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, курения, регулярного приема глюкокортикостероидов или ацетилсалициловой кислоты, инфицированности *Helicobacter pylori*. Следует помнить, что прием неселективных ингибиторов ЦОГ ассоциирован с развитием различных по своей тяжести осложнений, в той или иной мере опасных для здоровья и жизни пациента. У подавляющего большинства пациентов, принимающих неселективные ингибиторы ЦОГ и отмечающих их плохую переносимость, имеются субъективные проявления (ощущения тяжести или боли в эпигастриальной области, тошнота, отрыжка, изжога и пр.), притом что объективные признаки поражения желудочно-кишечного тракта (подтвержденные результатами инструментального и лабораторного обследования) у них отсутствуют. Проведение гастродуоденоскопии не позволяет выявить поражения слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки. Решение вопроса о дальнейшей тактике лечения в такой ситуации решается индивидуально, с учетом интенсивности болевого синдрома, необходимости в обезболивании, выраженности побочных эффектов и, что имеет большое значение, эмоционального состояния пациента. При наличии выраженной тревожности, признаков депрессии, их сочетании прием препарата, с применением которого, вероятно, связано возникновение перечисленных неприятных ощущений, следует прекратить, с пациентом необходимо провести

Свобода движения без боли

Либерум – нестероидный противовоспалительный препарат



121357, г. Москва, ул. Вере́йская, д. 29, стр. 154, 5 эт., оф. 44.
Телефон: +7 (495) 269-08-14. www.farmak.com.ru.

НОВАЯ ЖИЗНЬ НЕРВНЫХ КЛЕТОК

- ✓ Дефицит витаминов группы В различной этиологии
- ✓ Полинейропатии различной этиологии
- ✓ Невриты и невралгии, в том числе вызванные заболеваниями позвоночника

2 мл 1 раз в сутки



Фармак
МЫ ДЛЯ ВАС
И ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ

Реклама

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.
ЗА БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ ОБРАТИТЕСЬ К ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

разъяснительную беседу, убедить его в отсутствии опасных для его здоровья осложнений лекарственной терапии и назначить другое лекарственное средство. Возможным подходом к снижению риска гастроинтестинальных осложнений является одновременное применение гастропротекторов, в частности ингибиторов протонной помпы. Такая комбинация существенно снижает риск поражения слизистой оболочки желудка, а противоболевая эффективность НПВП не меняется.

Для оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений (в первую очередь – тромботических), вызванных НПВП, был проведен метаанализ большого числа клинических исследований (31 исследование с участием 116 429 пациентов) [19]. Несмотря на имевшие место различия дизайна многих исследований (неодинаковая продолжительность курсов лечения и суточных доз препаратов, разная исходная тяжесть соматической патологии), они позволили установить, что большинство неселективных ингибиторов ЦОГ переносятся удовлетворительно и обладают относительно низким риском развития тромботических событий. Было установлено, что риск острой коронарной смерти и нефатального инфаркта миокарда оказался повышенным при продолжительном приеме ибупрофена, диклофенака, рофекоксиба. Примечательно, что риск тромботических осложнений в сосудах сердца и головного мозга при применении различных НПВП различен: одни препараты повышают риск преимущественно коронарных осложнений, другие вызывают изменения в церебральных артериях [20]. Такие различия рисков – коронарных и церебральных – обусловлены, видимо, неоднородностью механизмов поражения артериального русла головного мозга и сердца, отличиями патогенеза стенозирующего поражения коронарных и церебральных артерий.

При анализе результатов наблюдения за 175 654 больными, которые в соответствии с различными показаниями получали селективные или неселективные ингибиторы ЦОГ или не получали их вовсе, оказалось, что факторами риска тромботических осложнений были: возраст старше 80 лет, артериальная гипертензия, перенесенный ранее инфаркт миокарда или другие сосудистые заболевания (инсульт, сердечная недостаточность), ревматоидный артрит, хроническая болезнь почек или хроническая обструктивная болезнь легких [21]. Следует отметить, что назначение селективных ингибиторов ЦОГ нежелательно у пациентов с мышечно-скелетным болевым синдромом, в частности у тех, кто в течение полугода перенес острое коронарное событие. В этой ситуации предпочтение может быть отдано анальгетикам или нелекарственным способам лечения. Также важно, что одновременное с НПВП применение таких традиционных анти тромботических препаратов, как ацетилсалициловая кислота, которая увеличивает риск ulcerогенного эффекта, существенным образом влияет на вероятность возникновения тромботических осложнений, в связи с чем целесообразность применения такой комбинации препаратов требует индивидуального обсуждения [22]. Наконец, риск развития побочных эффектов при назначении НПВП как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами возрастает у пациентов пожилого и старческого возраста [23].

Исходя из баланса эффективности и рисков применения НПВП у пациентов с ПБ, необходим тщательный подбор препарата для лечения конкретного больного с учетом вероятных побочных эффектов. Важно также, что длительность применения НПВП не должна превышать сроков, необходимых для купирования острого болевого синдрома. Больной должен быть информирован о том, что, несмотря на высокую противоболевую эффективность препаратов данной группы, само по себе устранение бо-

левых ощущений не может служить гарантией предупреждения превращения острой боли в хроническую. В связи с этим применение НПВП не может рассматриваться в качестве средства профилактики последующих обострений. Такая информация позволит избежать ненужного приема лекарственных препаратов «в профилактических целях», который нередко больные осуществляют самостоятельно, без согласования с лечащим врачом, и снизит риск развития нежелательных побочных эффектов.

Одним из препаратов, широко применяемых при лечении пациентов с ПБ, является производное оксикама – мелоксикам (Либерум). Препарат обладает способностью селективно ингибировать активность ЦОГ-2, регулирующую синтез простагландинов, в первую очередь в очаге воспаления; в значительно меньшей степени снижает активность ЦОГ-1, участвующей в синтезе простагландинов, защищающей слизистую оболочку желудка и принимающей участие в регуляции кровотока в почках. При приеме внутрь мелоксикам хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, абсолютная биодоступность препарата после однократной дозы 30 мг составляет 89%, одновременный прием пищи не влияет на всасывание препарата. При многократном приеме внутрь в дозах 7,5–15 мг плазменные концентрации пропорциональны дозам. Время действия мелоксикама около 5 ч, также наблюдается рециркуляция препарата через 10–12 ч после приема. Связывание с белками плазмы (преимущественно с альбумином) составляет примерно 99,4%. Величина связанной с белками фракции не зависит от концентрации в терапевтическом диапазоне доз.

Мелоксикам характеризуется высокой обезболивающей и противовоспалительной активностью при относительно удовлетворительном профиле безопасности и переносимости. На сегодняшний день накоплен значительный клинический опыт, подтвержденный результатами рандомизированных клинических исследований, применения препарата при артрозах (артритах) мелких и крупных суставов [24, 25]. В последующем было продемонстрировано, что применение мелоксикама эффективно и при ПБ. Оказалось, что назначение его в дозе 7,5 мг в сутки по противоболевой эффективности полностью сопоставимо с диклофенаком (100 мг в сутки), притом что переносимость мелоксикама оказалась достоверно лучше [26]. Результаты недавно законченных двух рандомизированных двойных слепых исследований, в которые были включены больные с болью в нижней части спины и радикулоишалгией, свидетельствуют о том, что эффективность мелоксикама оказалась достоверно большей по сравнению с препаратами группы сравнения [27]. Установлена эффективность препарата не только при дорсопатиях, характеризующихся изолированным локальным болевым синдромом, но и при ПБ, сопровождающейся болевым корешковым синдромом [28]. Хорошая переносимость препарата и его высокая биодоступность позволяют использовать различные пути его введения. Так, результаты пилотного исследования показали достаточно высокую эффективность перирадикулярного введения мелоксикама у пациентов с болевым синдромом, обусловленным вовлечением в патологический процесс седалищного нерва [29]. Периневральное введение 10 мг препарата оказывало достаточно стойкий и надежный противоболевый эффект, который, по мнению авторов исследования, делает его альтернативой применению опиоидных анальгетиков. Примечательно, что на фоне лечения у большинства пациентов полностью отсутствовала или значительно снижалась потребность в дополнительном приеме противоболевых препаратов.

Как показали результаты экспериментального исследования, мелоксикам обладает способностью не только

купировать ноцицептивный болевой синдром, но и устранять аллодинию у животных с нейропатическим болевым синдромом, обусловленным диабетической нейропатией [30]. Указанное свойство мелоксикама делает его перспективным препаратом в отношении лечения пациентов с компрессионными дискогенными радикулопатиями. Несомненно, необходимы дальнейшие исследования в этом направлении, результаты которых, возможно, позволят обсуждать применение мелоксикама у пациентов с нейропатическим компонентом болевого синдрома.

Наконец, несомненный интерес вызывают данные о том, что препараты мелоксикама широко применяются в ветеринарии в странах Евросоюза. Вследствие хорошей переносимости и мощного противоболевого эффекта препараты применяются в лечении животных, перенесших травму, страдающих дегенеративными заболеваниями мелких и крупных суставов, соматогенно обусловленными абдоминальными болевыми синдромами, при проведении полостных оперативных вмешательствах, в частности, по поводу стерилизации [31, 32].

Мелоксикам характеризуется хорошей переносимостью: эффективность длительного применения (по 7,5 мг в сутки на протяжении 6 мес.) у больных с ревматоидным артритом оказалась сопоставимой с таковой при лечении napроксеном (750 мг в сутки), а переносимость мелоксикама оказалась достоверно лучше [33]. Гастроинтестинальные осложнения развились в процессе лечения соответственно в 30,3 и 44,7% случаев. В ходе сходного по своему дизайну исследования было установлено, что мелоксикам (7,5 мг в сутки) переносился лучше, чем пироксикам (20 мг в сутки) и в меньшей степени вызывал осложнения. Исследование MELISSA продемонстрировало лучшую переносимость длительного применения мелоксикама по сравнению с диклофенаком, которая заключалась главным образом в меньшем числе клинически значимых нежелательных побочных эффектов [34].

Помимо длительности лечения, на частоту желудочно-кишечных осложнений при приеме мелоксикама оказывает доза препарата – частота увеличивается при повышении дозы более 15 мг в сутки. С другой стороны, результаты 12-месячного наблюдения за группой больных с анкилозирующим спондилитом, получавших мелоксикам по 15 мг и 22,5 мг в сутки, не выявили частоты гастроинтестинальных осложнений (20 и 18% соответственно). При 12-недельном наблюдении за группой больных с ревматоидным артритом не выявлено связи между частотой гастроинтестинальных осложнений и применяемой дозой препарата (7,5 мг, 15 мг и 22,5 мг в сутки) [27].

Ввиду повышенного риска тромботических осложнений при длительном применении ингибиторов ЦОГ-2, изучалась возможность таких осложнений при приеме мелоксикама. Результаты ставшего классическим рандомизированного клинического исследования MELISSA (более 30 тыс. больных с остеоартритом и ревматоидным артритом на протяжении 18 мес. получали диклофенак по 150 мг в сутки или мелоксикам по 7,5 мг в сутки) позволили установить практически идентичный риск тромботических осложнений при их применении [34]. Применение мелоксикама не повышает риск атеротромботических осложнений, а также не связано со значимым повышением риска развития геморрагического инсульта [35].

Вследствие низкой аллергенности мелоксикама возможно его одновременное применение с другими лекарственными препаратами. Важно, что пациенты, нуждающиеся в проведении антитромбоцитарной терапии, могут одновременно принимать ацетилсалициловую кислоту, антиагрегантное действие которой мелоксикамом не угнетается. Как свидетельствуют результаты клинических сравнительных исследований, эффективность препарата, назначавшегося однократно в сутки по 7,5–15,0 мг, оказа-

лась сопоставима с эффективностью таких широко применяемых препаратов, как диклофенак, пироксикам, napроксен. Противоболевой эффект носит явный дозозависимый характер – он максимален при приеме 15 мг препарата в сутки, при том что частота побочных эффектов существенным образом не изменялась. Положительный эффект регистрируется относительно рано: после применения препарата на протяжении 3 нед. имело место значительное снижение интенсивности боли или ее полное устранение.

Повышение эффективности противоболевой терапии и сокращение сроков лечения возможны за счет одновременного с назначением НПВП применения комплексов витаминов группы В, в частности Витаксона. Неоднократно показано, что включение в терапевтическую схему лечения пациентов с ПБ витаминов группы В приводит к сокращению курса лечения, снижению необходимости в дополнительном приеме противоболевых препаратов [36]. Имеются данные о том, что комбинированная терапия способна увеличить срок ремиссии и отложить наступление последующего обострения ПБ. Необходимость применения витаминов очевидна при структурных нарушениях спинальных корешков, проявляющихся клинически (локальная гипестезия, признаки периферического пареза) или подтвержденных при помощи электромиографии.

Препарат Либерум выпускается в различных лекарственных формах – в виде раствора для внутримышечного введения (по 10 мг в ампуле), а также в виде таблеток для перорального применения, содержащих по 7,5 и 15,0 мг препарата. Также важно, что упаковки различаются по количеству ампул или таблеток, что позволяет пациенту приобретать требуемое для достижения терапевтического эффекта и его поддержания количество препарата. Несомненно, что режимы дозирования препаратов подбираются индивидуально, с учетом клинической картины заболевания, интенсивности болевого синдрома, переносимости препарата, потенциального риска побочных эффектов. Вместе с тем можно рекомендовать при интенсивном остром болевом синдроме начало лечения с парентерального введения 10 мг в сутки Либерума на протяжении 3–5 сут одновременно с внутримышечным введением Витаксона (по 2 мл 1 раз в сутки в течение 5–10 дней). По мере купирования болевого синдрома возможно применение не парентеральной, а пероральной лекарственной формы Либерума; парентеральное введение Витаксона следует продолжать 2–3 раза в неделю. Однозначно необходимо применение Витаксона при наличии корешкового синдрома, в особенности с клиническими или параклиническими признаками компрессии нервных корешков. Введение препарата целесообразно на протяжении 4 нед., при необходимости и при наличии соответствующих показаний курс лечения можно повторить.

Таким образом, существующий широкий спектр препаратов для купирования болевого синдрома при ПБ, включая Либерум и Витаксон, обеспечивает возможность эффективного лечения.

Литература

1. Parsons S., Breen A., Foster N. et al. Prevalence and comparative troublesomeness by age of musculoskeletal pain in different body locations // *Fam Pract.* 2007. Vol. 24. P. 308–16.
2. Hall H., McIntosh G. Low back pain (acute) // *Clin Evid.* 2008. Vol. 43. P. 1102–1108.
3. Gupta G., Tarique A. prevalence of Musculoskeletal Disorders in Farmers of Kanpur – Rural, India // *J. of Com. Med. Health Education.* 2013. Vol. 3. P. 249–256.
4. Kent P., Kongsted A., Jensen T. et al. SpineData – a Danish clinical registry of people with chronic back pain // *Clinical Epidemiology.* 2015. Vol. 7. P. 369–380.
5. Manchikanti L., Singh V., Datta S. et al. Comprehensive Review of Epidemiology, Scope, and Impact of Spinal Pain // *Pain Physician.* 2009. Vol. 12. P. E35–E70.

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

Алгоритмы диагностики и лечения невропатической боли при поражении периферической нервной системы

к.м.н. А.Н. Баринов¹, к.м.н. Л.Т. Ахмеджанова¹, К.А. Махинов²

¹ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

²АНО «Академия интервенционной медицины», Москва

Для цитирования. Баринов А.Н., Ахмеджанова Л.Т., Махинов К.А. Алгоритмы диагностики и лечения невропатической боли при поражении периферической нервной системы // PMЖ. 2016. № 3. С. 154–162.

По своему биологическому происхождению боль изначально заложена в программу жизнедеятельности как сигнал опасности и неблагополучия в организме, направленный на мобилизацию защитных ресурсов, восстановление поврежденной ткани и поддержание гомеостаза (табл. 1). Определение, данное Международной ассоциацией по изучению боли, звучит следующим образом: «Боль – это неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с существующими или возможными повреждениями ткани или описываемое в терминах такого повреждения».

Несмотря на отрицательную эмоциональную окраску, физиологическая (ноцицептивная) боль полезна, она охраняет организм от повреждений. Однако положительное, физиологическое значение боль имеет только до тех пор, пока выполняет сигнальную функцию и обеспечивает мобилизацию защитных сил организма. Как только сигнальная функция боли исчерпывается, боль превращается в повреждающий фактор, вызывая длительное страдание. Такая боль относится к разряду патологической и развивается в ответ на дисфункцию центральных и периферических структур нервной системы, участвующих в восприятии повреждения ткани – ноцицепции (от лат. *nocere* – повреждать и *serere* – воспринимать), проведении ноцицептивного импульса и его обработке. Необходимо помнить, что грань, отде-

ляющая физиологическую боль от патологической боли, достаточно условна и во многом определяется физическим и психическим состоянием человека. Степень ответных реакций организма и характер испытываемой боли во многом определяются не только самим повреждением, но и индивидуальным опытом человека, его отношением к повреждению. Так, одно и то же раздражение в одних условиях может оказаться незамеченным, в других – вызвать нестерпимую боль. Происходит сбой работы нейроматрикса боли. Теория нейроматрикса была предложена Р. Мелзаком в 1999 г. [21].

Различают острую (длящуюся до 10 дней) и хроническую (продолжающуюся более 3 мес.) боль, механизмы их развития принципиально различаются. Если в основе острой боли чаще лежит реальное повреждение тканей организма (травма, воспаление, инфекционный процесс), то в генезе хронической боли на первый план выходят изменения в ЦНС, вызванные длительным непрекращающимся потоком болевой импульсации от поврежденного органа или ткани. Боль, связанная с активацией ноцицепторов после тканевого повреждения, соответствующая степени тканевого повреждения и длительности действия повреждающих факторов, а затем полностью регрессирующая после заживления, называется ноцицептивной. Невропатическая боль – это острая или хроническая боль, вызванная повреждением периферической нервной системы (ПНС) и (или) ЦНС при развитии дисфункции ноцицептивной и антиноцицептивной систем. Психогенная (дисфункциональная) боль – это расстройство, связанное с психологическими факторами, когда последние играют основную роль в возникновении, тяжести, усилении и сохранении боли, а соматическое заболевание (если оно есть) не имеет большого значения в возникновении, тяжести, усилении и сохранении боли. В отличие от симуляции в возникновении психогенных болей отсутствует преднамеренность [1, 3]. Различия между этими видами боли рассматриваются в таблице 2.

Характеристики невропатических болевых синдромов:

- 1) стимул-зависимые боли (аллодиния, гипералгезия);
- 2) спонтанные боли (жгучие, стреляющие, ноющие);
- 3) гипестезия и вегетативно-трофические расстройства в зоне боли;
- 4) эффект последействия (боль возникает или усиливается после окончания действия стимула);
- 5) изменение временной суммации (феномен «взвинчивания» – ритмическое воздействие подпорогового болевого стимула приводит к возникновению боли).

Субъективные неприятные или необычные ощущения, отсутствующие в норме у здоровых людей, называются

| Система | Ответ на боль |
|-------------------------------|---|
| Респираторная | Повышение тонуса скелетных мышц. Снижение жизненной емкости легких |
| Эндокринная | Повышение секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ), кортизола, глюкагона, эпинефрина, альдостерона, антидиуретического гормона, катехоламинов и ангиотензина II. Снижение секреции инсулина, тестостерона |
| Сердечно-сосудистая | Повышение сократительной активности миокарда (под действием катехоламинов и ангиотензина II) |
| Иммунная | Лимфопения, подавление ретикулоэндотелиальной системы, лейкоцитоз, снижение цитотоксичности Т-киллеров |
| Свертывающая система крови | Повышение адгезии тромбоцитов, снижение фибринолиза, активация каскада коагуляции |
| Пищеварительная и мочеполовая | Повышение тонуса сфинктеров, снижение тонуса гладкой мускулатуры |

позитивной, или положительной, симптоматикой (плюс-симптомы). Важность позитивной симптоматики определяется огромным значением боли как сигнала, побуждающего больных обратиться за медицинской помощью на ранних стадиях заболевания, когда неврологические и метаболические нарушения могут быть обратимы. Негативной, или отрицательной, симптоматикой принято называть объективно выявляемые врачом признаки неврологических нарушений (дефицитарные «минус-симптомы») [1, 3, 8]. Различные варианты позитивной и негативной симптоматики представлены в таблице 3.

Сенсорная позитивная симптоматика подразделяется на неболевую и болевую. К первой относятся: онемение, стягивание, зябкость, зуд, парестезии. Болевая позитивная симптоматика, или собственно невропатическая боль, представлена 2 основными компонентами: спонтанной (стимул-независимой) болью и вызванной (стимул-зависимой) гипералгезией (рис. 1).

Спонтанная боль подразделяется на симпатически независимую и симпатически поддерживаемую. Эти боли относят к дизестезическим, т. е. возникающим вследствие нарушения нормального проведения импульса по нервным волокнам. Симпатически независимая боль, как правило, пароксизмальная – стреляющая, дергающая, напоминающая прохождение электрического тока. Симпатически поддерживаемая боль, как правило, постоянная – жгучая, сопровождающаяся трофическими изменениями, нарушением терморегуляции и потоотделения. Ярким примером симпатически поддерживаемых болей является каузалгия – интенсивная, жгучая, непереносимая боль, сопровождающаяся аллодинией, гиперпатией, вазомоторной дисфункцией и последующими трофическими изменениями.

Однако не все спонтанные болевые феномены в структуре невропатического болевого синдрома развиваются вследствие дисфункции афферентной нервной системы. Ноющие (ломающие, мозжащие) боли связаны с развитием нейрогенного воспаления и активацией ме-

диаторами воспаления так называемых «спящих» ноцицепторов. Такие боли в подавляющем большинстве случаев являются ноцицептивными, а по отношению к невропатическому болевому синдрому оказываются вторичными, возникающими на фоне нейрогенного воспаления [1, 3, 5, 8].

Стимул-зависимые боли в литературе часто обозначаются термином «гипералгезия». Гипералгезией называют интенсивную боль, возникающую при легком болевом раздражении зоны первичного повреждения (первичная гипералгезия) либо соседних и даже отдаленных зон (вторичная гипералгезия). Болевая реакция при гипералгезии не соответствует величине болевого стимула.

В зависимости от вида болевого стимула гипералгезия может быть тепловой, холодной, механической и химической. Первичная и вторичная гипералгезии являются неоднородными. Первичная гипералгезия встречается при ноцицептивных болевых синдромах и представлена 3 типами: температурной, механической

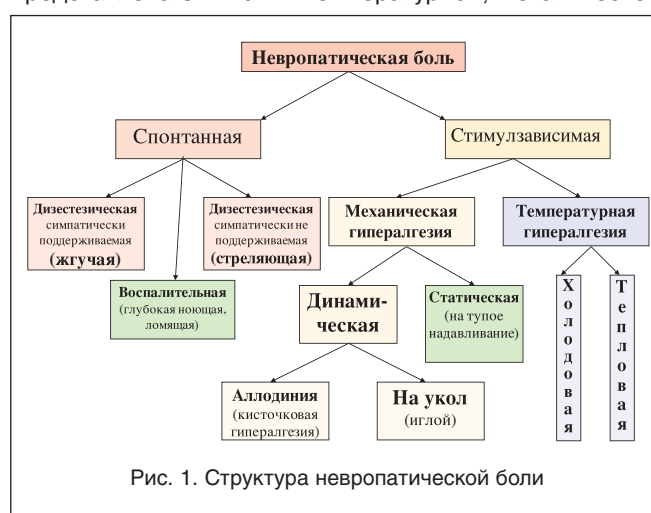


Рис. 1. Структура невропатической боли

Таблица 2. Дифференциальная диагностика ноцицептивной, невропатической и психогенной боли

| Характеристика | Ноцицептивная боль (вызванная физиологической активацией ноцицепторов) | Невропатическая боль (вызванная повреждением нервной системы) | Психогенная боль (вызванная психологическими факторами) |
|---|---|--|--|
| Тканевое повреждение | Есть | Необязательно | Нет |
| Соответствие степени повреждения | Соответствует | Не соответствует по времени или интенсивности | Нет |
| Локализация боли | Четкая (кроме висцеральных болей) | Область иннервации пораженного сегмента нервной системы | Плохо локализована |
| Чувствительные и (или) вегетативные нарушения | Нет | Локализованы в зоне боли | Нет |
| Характер боли | Острая, четко описывается пациентом, «привычная» | Необычные ощущения, описываемые аналогами | Чаще тупая, ноющая, с трудом описывается пациентом |
| Продолжительность боли | Соответствует длительности повреждающего воздействия | Хроническая, может быть рецидивирующей | Рецидивирующая |
| После заживления | Регрессирует | Продолжается | Продолжается |
| Механизм | Проведение нормального болевого импульса | Дисфункция ноцицептивной и антиноцицептивной систем | Нарушение стратегии преодоления боли |

Таблица 3. Симптоматика при невропатических болевых синдромах

| Симптомы | Негативные | Позитивные |
|--------------|--|---|
| Моторные | Парезы | Миокимии, дистония, фасцикуляции, усиление физиологического тремора |
| Сенсорные | Гипестезия, гипоалгезия | Боли |
| Вегетативные | Гипогидроз, вазопарез, отек, ухудшение роста волос, ногтей | Вазоконстрикция, усиление роста волос, ногтей, гипергидроз |

и химической, а вторичная гипералгезия 2 типами: механической и температурной.

Тепловая гипералгезия выявляется прикосновением к коже пробирок с теплой (36–38, 40–42°C) и горячей (выше 43°C) водой. Жгучая боль, испытываемая больным при прикосновении к пораженной зоне, не адекватна температуре пробирки и отличается от ощущения, возникающего при прикосновении в непораженной области. Холодовая гипералгезия развивается при охлаждении пораженной области и часто описывается больными как жгучая или колющая боль. Таким образом, имеет место инверсия болевого ощущения. Химическая гипералгезия обусловлена высвобождением медиаторов боли и воспаления в зоне повреждения и связана с сенсибилизацией первичных С-афферентов. Она выявляется при нанесении на кожу раствора слабой кислоты (лимонной, уксусной), что вызывает жгучую боль.

Механическая гипералгезия при невропатической боли – динамическая. В зависимости от способа возникновения она подразделяется на 2 вида: гипералгезию, связанную с раздражением кисточкой («кисточковая» гипералгезия), легким прикосновением конским волосом, комочком ваты и т. п., и гипералгезию как реакцию на укол иглой. «Кисточковая» гипералгезия возникает за счет стимуляции низкопороговых механорецепторов А-β-волокон на фоне центральной сенсибилизации. Этот вид гипералгезии, по сути, является типичной формой аллодинии. Гипералгезия на укол иглой отличается от «кисточко-

вой» пространственно-временными характеристиками. Зона гипералгезии на укол иглой не только шире, чем «кисточковая», но и дольше сохраняется после раздражения. Она возникает за счет стимуляции А-δ- и С-волокон на фоне центральной сенсибилизации.

В структуре невропатического болевого синдрома нередко выявляется статическая гипералгезия, которая может быть вызвана легким тупым надавливанием и поколачиванием. Этот вид гипералгезии связан с развитием нейрогенного воспаления, запускающего процесс сенсибилизации «спящих» ноцицепторов С-афферентов без прямого повреждения тканей. Статическая гипералгезия нередко сопровождается ноющими или ломящими болями, и этот симптомокомплекс чаще всего может встречаться при ноцицептивных болевых синдромах, не относящихся к невропатическим болям, а при невропатическом болевом синдроме является вторичным (вследствие развития нейрогенного воспаления).

Описанные различные типы гипералгезии связаны с определенными механизмами и отражают адаптивные изменения в ПНС и ЦНС в ответ на повреждение периферического нерва. Формально относясь к позитивной неврологической симптоматике, гипералгезия тем не менее требует активного клинического и инструментального обследования для выявления и определения нейроанатомической локализации (рис. 2). Простого сбора жалоб и анамнеза, как при исследовании спонтанных болей, в данном случае недостаточно [1, 3, 6].

Таблица 4. Заболевания, вызывающие поражение центральной и периферической нервной системы, приводящие к развитию невропатической боли

| Уровень поражения | Этиологические факторы |
|-------------------|--|
| Периферический | <p>Метаболические и эндокринные заболевания:</p> <ul style="list-style-type: none"> • сахарный диабет; • уремия (в т. ч. у пациентов на гемодиализе); • печени; • гипотиреоз <p>Инфекционные заболевания:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ВИЧ; • герпес Зостер; • гепатит В и С; • лепра; • болезнь Лайма; • Т-клеточная лимфома (HTLF1) – тропический спастический парапарез <p>Демиелинизирующие заболевания:</p> <ul style="list-style-type: none"> • синдром Гийена – Барре; • хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия <p>Паранеопластические синдромы</p> <p>Тоннельные невропатии</p> <p>Системные заболевания:</p> <ul style="list-style-type: none"> • синдром Шегрена; • системная красная волчанка; • ревматоидный артрит; • саркоидоз; • узелковый полиартериит; • васкулит Чарджа – Стросса; • гранулематоз Вегенера |
| Центральный | <p>Спинальная травма</p> <p>Постинсультные боли</p> <p>Рассеянный склероз</p> <p>Миелопатии</p> <p>Сирингомиелия</p> |
| Сочетанный | <p>Комплексный регионарный болевой синдром</p> <p>Фантомный болевой синдром</p> |

Аллодиния – возникновение болевого ощущения при воздействии неболевых раздражителей различной модальности (тактильных или температурных).

Гиперпатия – выраженная реакция на болевые воздействия с сохранением ощущения боли после прекращения болевой стимуляции.

Болевая анестезия – ощущение боли в зонах, лишенных болевой чувствительности.

Причинами развития невропатического болевого синдрома могут быть различные этиологические факторы, приводящие к поражению чувствительных афферентов ЦНС и ПНС. Выделяют центральный и периферический уровни поражения нервной системы, приводящие к возникновению невропатической боли (табл. 4). Однако не каждое поражение ПНС или ЦНС приводит к формированию невропатических болевых синдромов, а лишь те, которые сопровождаются аномальной нейрональной пластичностью, приводящей к гипервозбудимости воспринимающих боль ноцицептивных структур и подавлению активности антиноцицептивных систем. В настоящее время накапливается все больше свидетельств того, что в основе этих процессов лежит индивидуальная генетически обусловленная предрасположенность [1, 6, 8].

Инструментальная диагностика невропатической боли при поражениях ПНС включает следующие методы [1, 8]:

1. Электронейромиография (ЭНМГ) – «золотой стандарт» оценки степени поражения периферических нервов. Анализируются амплитуды, латенции и скорость проведения возбуждения при тестировании двигательных (М-ответ) и чувствительных (S-ответ) волокон периферических нервов.

2. Для исследования тонких волокон разработаны методики количественного сенсорного тестирования. Тест на тепловую чувствительность выявляет гипофункцию температурных С-волокон, тест на холодовую чувствительность – А-δ-волокон. Снижение порога болевой восприимчивости при исследовании тепловой или холодовой болевой чувствительности указывает на тепловую гипералгезию или холодовую аллодинию. Кроме того, с помощью методики количественного сенсорного тести-

рования удается более точно, чем камертоном, определить порог вибрационной чувствительности; таким образом тестируется функция А-β-волокон.

3. Соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП) – универсальный метод диагностики афферентных сенсорных систем головного и спинного мозга. Повышение амплитуд ССВП свидетельствует о сенситизации проводящих структур ноцицептивной системы. Удлинение латентных периодов коротколатентных ССВП и снижение амплитуд указывают на деафферентационные процессы – поражение хорошо миелинизированных быстропроводящих волокон.

4. Для избирательного тестирования медленнопроводящих волокон афферентной сенсорной системы используются лазерные и контактные тепловые ВП (CHEPS – Contact Heat-Evoked Potential Stimulator).

5. Для морфологического подтверждения поражения периферических нервов при невропатических болевых синдромах применяется исследование плотности интраэпидермальных нервных волокон при биопсии кожи. Также используется конфокальная микроскопия роговицы с подсчетом плотности тонких волокон цилиарного нерва. Ультразвуковое исследование периферических нервов может использоваться для диагностики как полиневропатий, так и мононевропатий и плексопатий, причем в случае изолированного поражения нерва или сплетения в анатомически узком пространстве (тоннеле) эта методика позволяет не только определить степень и характер повреждения нерва, но и служит для навигации интервенционных методов лечения.

К основным **факторам риска** тяжелых соматических осложнений у пожилых пациентов с хроническими болевыми синдромами относятся сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), которые усугубляются проявлениями периферической вегетативной недостаточности: постоянной умеренной тахикардией и фиксированным пульсом, ортостатической гипотензией, безболевой ишемией (приводящей к бессимптомным инфарктам миокарда), хроносемантическим нарушениям в виде дисбаланса циркадных ритмов. Периферическая вегетативная недостаточность (ВН) у пожилых повышает риск возникновения фатальных аритмий, осложнений при анестезии в виде неожиданной остановки дыхания и сердцебиения, а также увеличивает риск тромбозоболоческих осложнений при хирургических вмешательствах. Одним из первых признаков, позволяющих заподозрить ВН при полиневропатиях у молодых больных, а также у пожилых пациентов, считается развитие тахикардии покоя, связанной с поражением блуждающего нерва при относительном преобладании активности симпатического отдела вегетативной нервной системы [28]. По мере прогрессирования ВН снижается активность симпатического отдела, что может сопровождаться исчезновением тахикардии. На этой, более тяжелой, стадии ВН отмечается отсутствие тахикардии даже в ответ на функциональные пробы – выявляется «денервированное сердце» [7].

Для проведения **начальной диагностики** ВН наиболее широкое распространение получил метод 5 стандартных тестов по Ewing [13]:

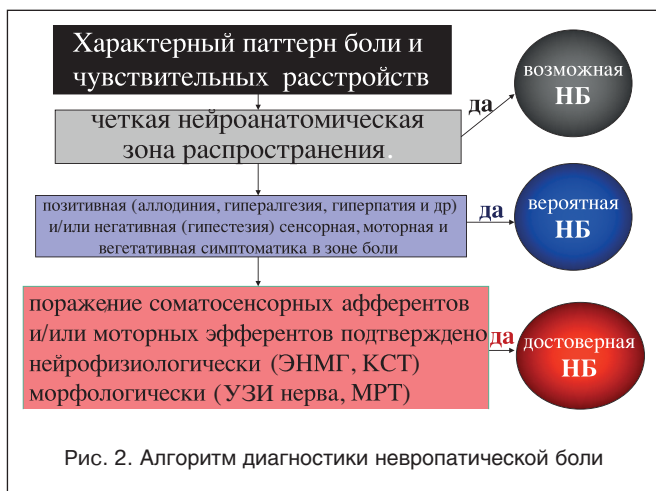


Рис. 2. Алгоритм диагностики невропатической боли

| Таблица 5. Европейские рекомендации по симптоматической терапии неврологической боли | | |
|--|---|--|
| Невропатическая боль | Препараты 1-й линии терапии | Препараты 2-й и 3-й линий терапии |
| Постгерпетическая невралгия | Прегабалин, габапентин, лидокаин местно | Капсаицин, опиоиды, трамадол, вальпроаты |
| Тригеминальная невралгия | Карбамазепин, окскарбазепин | Хирургическое лечение |
| Болевые полиневропатии | Прегабалин, габапентин, ТЦА | Ламотриджин, опиоиды, СИОЗСиН, трамадол |
| Центральная невропатическая боль | Амитриптилин, прегабалин, габапентин | Каннабиноиды, ламотриджин, опиоиды |

1. Изменение частоты сердечных сокращений (ЧСС) при медленном глубоком дыхании (6 в минуту).
2. Тест Вальсальвы.
3. Тест Шелонга (ортостатическая проба).
4. Тест 30 : 15. Тест основан на учащении ЧСС при вставании с максимальным значением к 15-му удару с последующим урежением ритма с минимальным значением к 30-му удару. Отношение 15-го R-R-интервала к 30-му с момента начала вставания при ортопробе ниже 1 является диагностическим критерием ВН ($N > 1,04$).

5. Проба с изометрической нагрузкой. При сжатии динамометра в течение 3 мин до трети максимальной силы руки отмечается подъем ДАД. Повышение ДАД менее чем на 10 мм рт. ст. говорит о ВН с недостаточной симпатической иннервацией ($N > 16$ мм рт. ст.).

Использование данных тестов считается достаточным для выявления раннего, субклинического поражения вегетативной нервной системы, и они используются как «золотой стандарт» для диагностики ВН, не потерявший актуальности и в наши дни. Современная медицинская техника дает врачу возможность мгновенной регистрации ЧСС методом пульсоксиметрии, что в значительной степени упрощает проведение вегетативных тестов. Для более точной оценки степени поражения вегетативной нервной системы может использоваться усовершенствованный вариант диагностики ВН – количественное вегетативное тестирование (КВТ). В основе КВТ лежит методика регистрации и оценки высокочастотных дыхательных колебаний сердечного ритма, представляющая собой исследование вариабельности ритма сердца, выполняемое синхронно глубокому дыханию частотой 6 дыхательных циклов в минуту. При такой частоте дыхания в наибольшей степени стимулируется блуждающий нерв, поэтому проба используется для оценки реактивности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Количественно оценивается разница между максимальной и минимальной ЧСС во время дыхательного цикла, или экспираторно-инспираторное отношение [7]. Обладая высокой чувствительностью и селективностью, методика КВТ позволяет диагностировать ВН уже на доклиническом этапе и количественно определять степень вегетативного дефицита, что особенно важно для контроля эффективности лечения [1, 6].

Установление причинно-следственной связи между вышеуказанными молекулярными и анатомическими изменениями спинного мозга и периферических нервов, приводящими к дисбалансу ноцицептивной и антиноцицептивной систем, отвечающих за восприятие боли, служит одной из главнейших задач для исследования боли и возраста, решение которых будет означать значительный вклад в разработку новых терапевтических мероприятий.

В соответствии с общепринятыми Европейскими рекомендациями по **лечению невропатической боли** (табл. 5), выбор симптоматического лечения обуславливается этиологической причиной возникновения болевого синдрома [14].

Важно понимать механизм действия основных групп препаратов, используемых для лечения невропатической боли [1, 6, 14].

1. **Антидепрессанты.** Ингибиторы обратного захвата моноаминов повышают концентрацию медиаторов в синапсах антиноцицептивной системы, продукция которых при старении мозга снижается [20]. Таким образом, эти препараты у пожилых пациентов активируют антиноцицептивную систему и подавляют проведение боли. Из них наименее селективны трициклические антидепрессанты (ТЦА) – амитриптилин и имипрамин, за-

то они обладают наибольшей анальгетической способностью. Важно отметить, что анальгетический эффект ТЦА проявляется уже в первые дни лечения, в то время как антидепрессивный – через несколько недель или месяцев применения. К тому же «анальгетическая» дозировка амитриптилина в несколько раз меньше «антидепрессивной» (соответственно 50–75 и 150 мг и выше). Однако, несмотря на низкие дозы, спектр побочных действий у ТЦА (обусловленные антихолинергическим действием: сухость во рту, тошнота, рвота, повышение внутриглазного давления, запор, задержка мочеиспускания; обусловленные адренергическим действием: тахикардия, аритмии, ортостатическая гипотензия, а также выраженные седативный эффект и головокружение) весьма широк, что ограничивает применение этих препаратов лицами пожилого возраста. Антидепрессанты двойного действия – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН) – венлафаксин, дулоксетин и милнаципран показали высокую анальгетическую активность при невропатических болях различной этиологии, сопоставимую с таковой ТЦА, при этом спектр побочных эффектов СИОЗСиН значительно меньше, чем у ТЦА, за счет отсутствия у них антихолинергического действия, но все же наличие у пожилых больных гипертонической болезни и ишемической болезни сердца является противопоказанием для назначения им СИОЗСиН. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) – сертралин, флуоксетин, пароксетин – не вызывают столь выраженных побочных эффектов, как ТЦА и СИОЗСиН, но и анальгетическая активность большинства СИОЗС при хронических болевых синдромах оказалась существенно ниже. Исключение составляет эсциталопрам, показавший в двойных слепых контролируемых исследованиях достоверную анальгетическую эффективность, не зависящую от наличия у пациента психических проявлений депрессии и не уступающую таковой СИОЗСиН при более высоком профиле безопасности.

2. **Антиконвульсанты.** Блокируя натриевые каналы на мембранах нервных волокон, противосудорожные (карбамазепин, ламотриджин) и антиаритмические (мексилетин) препараты снижают возбудимость нейронов ноцицептивных структур. Это приводит к тому, что болевая импульсация перестает генерироваться ядрами задних рогов спинного мозга и волокнами черепно-мозговых нервов (тройничного, языкоглоточного и др.). В большей степени регрессу подвергаются пароксизмальные стреляющие боли, парестезии и гипералгезии.



Рис. 3. Алгоритм лечения пациентов с невропатическими болевыми синдромами, связанными с поражением периферической нервной системы

Причем более выраженный анальгетический эффект наблюдается при лечении краниальных невралгий, чем более в нижней части тела. Однако выраженный седативный эффект, головокружение и атаксия, возникающие вследствие неселективности подавления активности натриевых каналов (изменяется функциональная активность структур головного мозга, не вовлеченных в процессы патологической аллогенной гипервозбудимости) на фоне приема антиконвульсантов, могут настолько снижать качество жизни пожилых пациентов в первые дни приема, что они нередко вынуждены отказываться от лечения. И хотя со временем эти побочные эффекты значительно ослабевают или полностью регрессируют, терапия блокаторами натриевых каналов у пожилых больных не всегда возможна.

Лучший профиль переносимости отмечен у габапентиноидов: габапентина (Габагамма) и прегабалина – жирорастворимых аминокислот, по химическому строению схожих с эндогенным тормозным медиатором γ -аминомасляной кислотой (ГАМК), нейротрансммитером, участвующим в передаче и модуляции боли. В основе развития различных видов спонтанной и стимул-зависимой боли у пожилых больных лежат механизмы, связанные с растормаживанием генерации болевой афферентации на уровне задних рогов спинного мозга и таламуса, т. е. сенситизация аллогенных структур ноцицептивной системы. Именно эти процессы и являются мишенью для патогенетического воздействия габапентина, который значимо уменьшает выраженность болевого синдрома, не снижая качество жизни больных, т. к. частота побочных эффектов при его применении минимальна.

Габапентин обладает рядом биохимических свойств, позволяющих воздействовать на патогенез хронического невропатического болевого синдрома:

- взаимодействие с $\alpha 2$ - $\delta 2$ -субъединицами потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов и торможение входа ионов Ca^{2+} в нейроны – таким образом снижается гипервозбудимость клеточных мембран, уменьшается сенситизация ноцицептивных нейронов;
- увеличивается синтез ГАМК (продукция которой с возрастом снижается [14, 15, 22]), что стимулирует активность глутаматдекарбоксилазы, это приводит к повышению активности антиноцицептивной системы;
- ингибирование синтеза глутамата (возбуждающего нейромедиатора, к тому же обладающего эксайтотоксичностью) ведет к снижению возбудимости структур ноцицептивной системы и предотвращению гибели нейронов;
- модуляция активности NMDA(N-methyl-D-aspartate)-рецепторов воздействует на процессы формирования «болевого памяти».

Наши собственные клинические наблюдения эффективности и безопасности габапентина (Габагаммы) в лечении невропатического болевого синдрома при дистальной сенсомоторной диабетической полиневропатии и других видов невропатической боли показывают эффективность препарата в отношении всех видов спонтанных и стимул-зависимых невропатических болей. При этом частота возникновения и выраженность побочных эффектов, характерных для антиконвульсантов (тошнота, головокружение, сонливость, тремор, нистагм, сухость во рту), были значительно ниже, чем у других препаратов этой группы. Неоспоримым преимуществом Габагаммы перед остальными габапентиноидами является гибкая линейка дозировок: наличие промежуточной дозировки 400 мг позволяет осуществлять более индивидуализированный подбор терапии в зависимости от клинических особенностей пациента и его



ГАБАГАММА®

Габапентин

1 линия терапии невропатической боли^{2,3}

Две дозировки 300 мг и 400 мг – возможность выбора эффективной схемы лечения¹:

- устранение невропатического болевого синдрома различной степени выраженности
- внимание к индивидуальным особенностям пациента
- поможет избежать сонливости в утренние часы

Габагамма® – немецкое качество по разумной цене



1. Инструкция по медицинскому применению препарата Габагамма. 2. Боль (практическое руководство для врачей). Под ред. Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкина, М.: Издательство РАМН, 2011; 3. Attal N. et al., EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain, 2009 revision/ Turk NeuroI, 2010.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

болевого синдрома. Начальная рекомендованная доза габапентина составляет 300 мг в 1-й день, 600 мг (в 2 приема) во 2-й день и 900 мг (в 3 приема) в 3-й день, дальнейшее увеличение суточной дозы осуществляется последовательным прибавлением 300 мг до достижения оптимальной дозы 1800 мг/сут. Для достижения максимального эффекта возможно дальнейшее увеличение суточной дозы до 2400 мг при нормальной переносимости начиная с 15-го дня применения, и до 3600 мг – с 21-го дня. Однако, по нашим наблюдениям, у крупных (выше среднего роста и/или страдающих ожирением) пациентов лучше начинать прием Габагаммы с 400 мг, прибавляя соответственно по 400 мг/сут, достигая в 1-ю нед. титрования дозы 1200 мг/сут и, при недостаточной эффективности терапии в 1-ю нед. приема – 2400 мг/сут во 2-ю и 3600 мг/сут в 3-ю нед. приема Габагаммы. Это позволяет быстрее достичь максимально эффективной суточной дозы препарата, не уменьшая комплаентности больного и не вызывая выраженных побочных эффектов.

При ночной экзакцербации болевого синдрома (даже для пациентов обычного телосложения) более эффективна схема назначения 400 мг Габагаммы вечером, 300 мг утром и 300 мг днем во избежание дневной сонливости. Далее возможно повышение дозировок до 2000 мг/сут во 2-ю нед. приема и 3000 мг/сут в 3-ю. Габагамма хорошо переносится вплоть до максимальной дозы 3600 мг/сут, как пожилыми пациентами, так и пациентами, принимающими другие лекарственные средства. Однако, по нашим наблюдениям, большинству пациентов с невропатической болью при полиневропатиях бывает достаточно 900 или 1000 мг/сут (при ночной экзакцербации боли), и лишь пациентам с декомпенсированным сахарным диабетом требуется субмаксимальная или максимальная дозы Габагаммы. Вероятно, это объясняется изменением пространственной конфигурации $\alpha 2$ - $\delta 2$ -субъединиц потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов вследствие их неферментативного гликозилирования при гипергликемии. После проведения патогенетического лечения диабетической полиневропатии Тиогаммой и Мильгаммой, активирующего транскетолазу и снижающего неферментативное гликирование белков-рецепторов, дозы Габагаммы, необходимые для контроля болевого синдрома, снижаются как минимум вдвое.

В целом габапентиноиды (габапентин, прегабалин) показывают более высокую эффективность в лечении спонтанной невропатической боли при распространенных поражениях ПНС (полиневропатиях, плексопатиях), однако включение прегабалина в перечень лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету согласно приказу № 634н от 10.09.2015 г. «О внесении некоторых изменений в некоторые приказы Министерства здравоохранения и социального развития РФ и Министерства здравоохранения РФ» привело к существенным сложностям назначения этого препарата административного характера. Габапентин (Габа-

гамма) не вызывает лекарственной зависимости и не входит в перечень лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету, поэтому назначение этого препарата для лечения невропатической боли в настоящий момент является оптимальным. Безопасная схема перехода пациентов с приема прегабалина на габапентин представлена в таблице 6.

3. **Наркотические анальгетики** (фентанил, бупренорфин) и синтетические опиоиды (трамадол, буторфанол) блокируют проведение боли на уровне задних рогов спинного мозга, воздействуя через сегментарные и нисходящие ингибиторные нейроны желатинозной субстанции, а также подавляя высвобождение альгогенного нейромедиатора – субстанции Р. Целесообразность использования наркотических анальгетиков для лечения невропатической боли продолжает оставаться дискуссионной – анальгетическая эффективность этих препаратов существенно выше при ноцицептивной боли, а выраженные побочные эффекты (когнитивные нарушения, атаксия, нарушение перистальтики ЖКТ, зуд, усугубление сонных апноэ за счет угнетения дыхательного и сосудодвигательного центра и т. д.) и развитие лекарственной зависимости ограничивают их применение в лечении невропатических болевых синдромов. Возможно применение трансдермальных систем с медленным высвобождением наркотических анальгетиков для паллиативного лечения паранеопластических болевых синдромов в тех случаях, когда все остальные возможности неинвазивных и интервенционных методов анальгезии исчерпаны.

4. **Местные анестетики.** Трансдермальные системы анестезии (пластыри и гели с 2,5- и 5-процентным содержанием лидокаина), как и антиконвульсанты, оказывают анальгетическое воздействие за счет блокады натриевых каналов, но уже на уровне периферических ноцицепторов. Препараты наносят местно на кожу в области боли и гипералгезии. Данный вид анальгезии у пожилых больных наиболее безопасен. Из острых побочных эффектов помимо аллергических реакций может наблюдаться раздражение кожи в области нанесения; чаще оно незначительное и быстро проходит. Если площадь зоны невропатической боли не очень большая и находится в доступном для использования анестетика месте, применение лидокаина в большинстве случаев помогает купировать боль при периферических невропатиях – таких, как диабетическая полиневропатия, опоясывающий герпес, постмастэктомические боли, комплексный регионарный болевой синдром. Продолжительность действия трансдермальных систем с лидокаином составляет около 12 ч, что приводит к высокой стоимости лечения хронических болевых синдромов.

5. **Агонисты ваниллоидных рецепторов** подавляют активность периферических ноцицепторов за счет селективной стимуляции тонких немиелинизированных С-волокон периферических нервов, вызывающей высвобождение в концевых терминалях субстанции Р и других алгогенных нейротрансмиттеров. Последовательное истощение запасов субстанции Р приводит к уменьшению болевой афферентации в ЦНС и десенситизации ваниллоидных рецепторов. Однократное местное применение 8% капсаицина в виде трансдермальной системы (Кутенза) на 1 ч эффективно на срок до 3 мес. в лечении локализованной невропатической боли, например, при постгерпетической невралгии, не вызывает при этом выраженных системных побочных эффектов. Усиление болевого синдрома во время аппликации (60 мин на тулови-

Таблица 6. Безопасный переход с прегабалина на габапентин

| Исходная доза прегабалина, 2 раза в сутки | Доза габапентина в три приема равными долями |
|---|--|
| 150 мг/сут | До 900 мг/сут |
| 225 мг/сут | 900–1500 мг/сут |
| 300 мг/сут | 1500–2100 мг/сут |
| 450 мг/сут | 2100–2700 мг/сут |
| 600 мг/сут | Более 2700 мг/сут |

ще, 30 мин на стопах) трансдермальной системы с капсаицином предотвращается нанесением крема, содержащего местный анестетик (эмла) на участок кожи за 1 ч до аппликации трансдермальной системы с капсаицином, а возникающее ближе к концу аппликации жжение можно купировать приложением контейнера со льдом.

6. Интервенционные методы лечения боли включают в себя эпидуральные и периневральные инфльтрации (блокады) периферических нервов и сплетений растворами местных анестетиков и глюкокортикоидов. В случаях частых рецидивов болевого синдрома на фоне успешного купирования невропатического болевого синдрома местными анестетиками может применяться высокочастотная денервация сенсорных нервов. Как альтернативная схема, например, при постгерпетической невралгии, может использоваться ботулинотерапия. Оперативное нейрохирургическое лечение назначается больным с моторными формами радикулопатий и тоннельных синдромов, а также при безуспешности консервативных методов лечения боли.

Клинические особенности (фенотип) поражения ПНС, вызвавшего невропатическую боль, определяют эффективность симптоматической терапии (рис. 3). Так, невропатическая боль при распространенных поражениях ПНС (полиневропатии, множественные мононевропатии и плексопатии) чаще уменьшается при применении антидепрессантов, если у больного преобладает аллодиния, а антиконвульсанты – блокаторы кальциевых каналов (габапентиноиды) более эффективны в случае преобладания спонтанной жгучей, стреляющей боли. У пациентов с локальным поражением (радикулопатии, мононевропатии) более эффективными оказываются интервенционные методы лечения боли, а также блокаторы натриевых каналов – лечение тригеминальной, языкоглоточной и прочих невралгий рекомендуется начинать с карбамазепина или окскарбазепина.

Наличие локализованной невропатической боли, например, при постгерпетической невралгии (кроме лица) или ВИЧ-индуцированной полиневропатии является основанием для применения локальных аппликаций трансдермальных систем с капсаицином, при этом системная терапия невропатической боли отменяется не должна (по крайней мере в течение 1-й нед. после аппликации). Назначение комбинации из 2 и более симптоматических препаратов, по-разному воздействующих на механизмы формирования невропатической боли, целесообразно только при резистентных к монотерапии невропатических болевых синдромах [1, 5, 6] ввиду возможности усугубления побочных явлений у пожилых и соматически ослабленных больных.

Применение симптоматической анальгетической терапии у пожилых больных имеет ряд особенностей [1, 3]:

- Путь введения препарата должен быть наименее инвазивным: парентеральные пути введения не дают преимуществ по безопасности со стороны желудочно-кишечного тракта, зато чреваты инфекционными осложнениями (абсцессами, флебитами) в местах введения.

- Предпочтительно применение анальгетиков с быстрым наступлением эффекта и коротким периодом полувыведения для предотвращения кумуляции препарата.

- Лечение необходимо начинать с минимальных доз препарата, постепенно увеличивая дозу, следует избегать высоких доз НПВП и их длительного применения; комбинировать между собой средства для симптоматической терапии боли целесообразно лишь при резистентности болевого синдрома к монотерапии.

- При необходимости длительного применения антиконвульсантов, антидепрессантов и НПВП рекомендуется периодически мониторировать побочные эффекты (желудочно-кишечные кровотечения, функцию печени и почек, артериальную гипертензию и гипергликемию).

В случае, когда у пациента купируется только болевой синдром без улучшения функции нерва, исчезновение боли как сигнала опасности не побуждает пациента продолжать лечение, что в итоге приводит к усугублению сенсомоторных и вегетативно-трофических нарушений (вплоть до формирования контрактур и трофических язв с последующим развитием гангрены и ампутацией конечностей, а также кардиальной автономной невропатии, приводящей к фатальным нарушениям ритма, ортостатической гипотензии и нарушениям мозгового кровообращения). Изолированное лечение боли без восстановления функции периферических нервных волокон (патогенетической терапии) в конечном итоге приводит к усугублению дефицитарных расстройств и развитию осложнений основного заболевания [1, 4, 6].

Применение симптоматической терапии невропатической боли целесообразно сочетать с этиотропной терапией основного заболевания, приведшего к развитию болевого синдрома и повреждению ПНС, а также с патогенетической терапией периферической невропатии. Для патогенетической терапии невропатий в зависимости от преобладающих механизмов поражения нервов также могут применяться антиоксиданты, витамины группы В, ингибиторы холинэстеразы (неостигмина метилсульфат, ипидакрин), ацетил-L-карнитин. Целью применения патогенетической терапии при невропатических болевых синдромах является не только уменьшение боли, но и восстановление функции пораженных нервов, что позволяет рекомендовать ее как базовое лечение у пожилых пациентов. Патогенетическая терапия характеризуется одновременным улучшением всех основных проявлений невропатии – как ее симптомов, так и клинических/физиологических показателей пораженных нервов [1, 6–9, 30].

Роль окислительного стресса считается одной из ведущих как в патогенезе периферических невропатий, так и при физиологическом старении нервной системы [4, 14, 18]. Естественным в связи с этим выглядит применение для патогенетического лечения невропатий, особенно у пожилых пациентов, препаратов, обладающих антиоксидантным действием (α -липоевой кислоты), которые доказали как эффективность, так и безопасность в ходе ряда двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [2, 4, 7, 10, 30]. На первом этапе лечения умеренных и выраженных периферических невропатий применяется в/в введение α -липоевой кислоты (Тиогаммы-турбо) в течение 15 дней с последующим переходом на прием внутрь по 600 мг утром натощак, за 30 мин до приема пищи. Длительность приема Тиогаммы составляет от 1 до 12 мес. и зависит от степени тяжести невропатии и скорости восстановления функции нервного волокна по данным ЭНМГ и клинического исследования расстройств чувствительности и вегетативных нарушений.

Для активации регенеративных процессов в периферических нервах используются нейротропные комплексы, содержащие большие дозы витаминов группы В (B_1 , B_6 , B_{12}), например Мильгамма. Одновременное применение тиамин (B_1), пиридоксин (B_6) и цианокобаламина (B_{12}) влияет на стимуляцию аксоплазматиче-

ской части транспорта структурных элементов мембраны или миелиновой оболочки, например холина. Таким образом, нейротропные комплексы витаминов группы В улучшают скорость проведения нервного импульса, улучшают репаративные процессы в периферическом нерве. Добавление к раствору Мильгаммы 20 мг лидокаина обеспечивает безболезненность в/м введения, повышая таким образом комплаентность пациентов. Применение инъекционной формы введения Мильгаммы позволяет преодолеть синдром мальабсорбции у пациентов с поражением вегетативной нервной системы и гарантированно достичь терапевтической концентрации метаболитов тиамина, пиридоксина и цианкобаламина в плазме и тканях. Однако имеются убедительные данные, свидетельствующие о небезопасности длительного приема цианкобаламина ввиду увеличения риска развития онкологических заболеваний легких и системы кровотока, а также повышает риск смертности от ССЗ [11]. Именно поэтому после короткого (от 5 до 15 инъекций в зависимости от выраженности болевого синдрома и степени неврологического дефицита) курса в/м введения Мильгаммы целесообразно продолжить патогенетическую терапию нейротропными комплексами, не содержащими витамин В₁₂ (раствор нейрогаммы или таблетки Мильгамма-композитум содержат витамин В₁ и В₆), пока не будет достигнут значимый регресс дефицитарных невропатических расстройств.

Наивысшую доказательную базу антиоксиданты и витамины группы В имеют в лечении неврологических осложнений сахарного диабета и алкоголизма, тем не менее их потенциал в лечении других нозологических форм поражения ПНС требует дальнейшего изучения.

Имеются данные о целесообразности использования ацетил-L-карнитина в патогенетическом лечении периферических невропатий. Антихолинэстеразные препараты (АХЭП) также используются в терапии поражения периферических нервов. В основе механизма их действия лежит блокада калиевой проницаемости мембраны и обратимое ингибирование холинэстеразы, что приводит к стимулирующему влиянию на проведение импульса в нервно-мышечном синапсе. Обладая полисинаптическим действием, ипидакрин оказывает влияние как на пре-, так и на постсинаптические звенья передачи импульса, а с влиянием на проницаемость мембраны для натрия можно связать и анальгезирующие свойства этого препарата при невропатической боли [1, 6].

Иногда начало патогенетической терапии приводит к усилению болевого синдрома вследствие усиления периферической афферентации по регенерирующим нервным волокнам, причем болевой синдром при монотерапии АХЭП или антиоксидантами регрессирует медленнее, чем при симптоматической терапии трициклическими антидепрессантами, СИОЗСиН или антиконвульсантами, поэтому при выраженном невропатическом болевом синдроме лечение невропатической боли целесообразно начинать с назначения комбинированной патогенетической и симптоматической обезболивающей терапии с последующей отменой симптоматической терапии по мере купирования болевого синдрома [1, 3, 5, 8].

Наличие у больных невропатиями вегетативно-трофических нарушений (например, трофических язв) может обуславливать добавление к комбинированному лечению препаратов, способствующих регенерации тканей, и антибактериальной терапии, а при сопутствующей макроангиопатии и ретинопатии – фибратов. Наличие ортостатической гипотензии может ограничить

применение трициклических антидепрессантов и потребовать добавления симптоматической терапии. Для терапии ортостатической гипотензии используют минералокортикоиды (флудрокортизона ацетат в дозе 0,1–1,0 мг/сут). К препаратам второго ряда, применяемым в качестве дополнительной терапии ВН при неэффективности флудрокортизона или в качестве монотерапии при невозможности его назначения, относят синтетические аналоги вазопрессина (десмопрессина ацетат, лизин-вазопрессин), эритропоэтин, кофеин. Особенно важно у пожилых больных с ВН рациональное использование антигипертензивных лекарственных средств [7].

У пожилых пациентов наиболее безопасны нефармакологические методы коррекции ортостатической гипотензии:

- медленное, постепенное изменение положения тела;
- избегание напряжения, натуживания и изометрических упражнений;
- использование компенсаторных физических упражнений;
- сон с приподнятым головным концом;
- диета с высоким содержанием натрия (поваренной соли);
- специально разработанные комбинезоны, сдавливающие нижнюю часть тела.

К основным задачам лечения пациентов с болевыми синдромами при поражении ПНС относятся выявление этиологического фактора и назначение этиотропной терапии с параллельным симптоматическим лечением боли («позитивной» симптоматики) и улучшение функциональных показателей периферических нервов патогенетической терапией (рис. 3). Контроль эффективности лечения должен включать как оценку симптомов и клинических проявлений заболевания, приведшего к развитию болевого синдрома, так и измерение объективных параметров функций нервов: электронейромиографию, количественное сенсорное и вегетативное тестирование. При лечении невропатий рекомендуется проведение нейрофизиологических исследований через 3 мес. после начала патогенетической терапии. В случае нормализации объективных показателей функции периферических нервов и вегетативной иннервации патогенетическое лечение невропатии и ВН можно останавливать. Контроль неврологического дефицита для решения вопроса о целесообразности возобновления патогенетического лечения у таких пациентов должен проводиться не реже 1 раза в год для решения вопроса о необходимости повторного проведения патогенетической терапии.

Литература

1. Алексеев В.В., Баринов А.Н., Кукушкин М.Л. и др. Боль: руководство для врачей и студентов /под ред. Н.Н. Яхно. М., 2009.
 2. Аметов А.С., Баринов А.Н., Новосадова М.В. и др. Долговременный эффект после 3-недельного курса внутривенного введения альфа-липоевой кислоты при диабетической полиневропатии с клиническими проявлениями // Терапевтический архив. 2010. № 12. С. 6.
 3. Ахмеджанова Л.Т., Баринов А.Н., Машинов К.А. Боль и старение – особенности лечения пожилых пациентов // Фарматека. 2014. № 20. С. 39–49.
 4. Баринов А.Н. Роль окислительного стресса в заболеваниях нервной системы – пути коррекции // Трудный пациент. 2012. № 1. С. 6–10.
- Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Радикулопатии: современная тактика ведения пациентов

Профессор **М.Н. Дадашева**, профессор **Б.В. Агафонов**

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

Для цитирования. Дадашева М.Н., Агафонов Б.В. Радикулопатии, современная тактика ведения пациентов // РМЖ. 2016. № 3. С. 163–165.

Радикулопатии – медико-социальная и экономическая проблема, которая не только снижает качество жизни, активность и работоспособность, но и является причиной инвалидизации пациентов. Актуальность этой проблемы обусловлена распространенностью и длительностью заболевания. Термин «радикулопатия» произошел от латинских слов «radicula» и «pathia», что означает поражение спинномозгового нерва. Это не самостоятельное заболевание периферической нервной системы, а комплекс симптомов повреждения спинномозговых нервов, относительно распространенное патологическое состояние, характерное в среднем для 10–15% людей в возрасте после 45 лет. По данным статистики, нет гендерного различия – мужчины и женщины болеют в равной степени.

Спинномозговой нерв образуется путем слияния передних аксонов периферических мотонейронов, выходящих через переднюю латеральную щель спинного мозга, число которых равно числу сегментов спинного мозга, с чувствительными нейронами спинномозгового узла. После слияния спинномозговой нерв (СМН) включает двигательные, чувствительные и вегетативные волокна и выходит из спинномозгового канала через спинномозговое отверстие.

Корешки спинного мозга лежат в подпаутинном пространстве, заполненном спинномозговой жидкостью, между паутинной и мягкой оболочками, последняя из которых плотно прилежит к спинному мозгу и срастается с ним. СМН может повреждаться остеофитом, протрузией, грыжей, окружающими тканями, например связками, мышцами, в редких случаях опухолью и другими механическими факторами. Для развития радикулопатии нужен провоцирующий фактор, которым может стать подъем тяжести, нарушение двигательного стереотипа, переохлаждение, стресс, длительное нахождение в фиксированной, особенно вертикальной, позе, наклоны, особенно вперед [1].

Причиной появления боли может быть раздражение или компрессия одного или, реже, нескольких спинномозговых нервов. Самый частый фактор риска развития радикулопатии – это межпозвоночная грыжа. Грыжи на шейном и поясничном уровне отмечаются довольно часто. Межпозвоночный диск достаточно рано подвергается дегидратации, трескается, внешняя стенка фиброзного кольца истончается, растягивается, пульпозное ядро смещается от центра к периферии, что приводит к его выбуханию. Этот процесс может привести к локальной боли и умеренному мышечному напряжению. При дальнейшем процессе выбухание увеличивается на несколько миллиметров и формируется протрузия. Клинически это проявляется не только локальной болью, но и расстройством чувствительности, асимметрией сухожильных рефлексов. После разрыва задней продольной связки формируется грыжа, или экструзия, которая в зависимости от локализации может сдавить СМН. Сред-

няя грыжа практически не давит на корешок, значимыми являются парамедианные и фораминальные (боковые) грыжи. Клинически это проявляется выраженным болевым синдромом, чувствительными и двигательными нарушениями в зоне локализации соответствующего корешка. Однако размер грыжи и выраженность болевого синдрома не имеют строгой взаимозависимости [1, 2].

На настоящий момент нет единой точки зрения относительно механизма развития компрессионной радикулопатии. В качестве запускающего фактора рассматривается непосредственное воздействие компримирующего агента на спинномозговой корешок (СМК), артерию или вену, вызывающее развитие воспалительной реакции с выделением простагландина E₂, интерлейкинов, фактора некроза опухоли, оксида азота и других веществ. Развиваются венозные дисциркуляторные расстройства. Патогенез болевого синдрома достаточно сложен, это не только механическая компрессия СМК, но и ишемическая, поскольку компрессионному воздействию подвергаются артерии и вены СМК. Боль при радикулопатии проявляется резко, интенсивно, с прострелами в конечности и даже в голову по типу цервикокраниалгии.

Болевой синдром носит смешанный характер: ноцицептивный в результате раздражения периферических ноцицепторов окружающих тканей, нейропатический – вследствие поражения спинномозгового корешка, психогенный – при хронической боли. Не исключается также роль воспаления, рефлекторной ишемии корешка, кровоизлияния в корешок [3]. Нарушение венозного кровотока при неврологических проявлениях радикулопатии играет значимую роль. Даже небольшие по размеру пролапсы дисков могут вызвать полный блок эпидуральных вен [4]. Косвенные подтверждения этих данных были получены при обследовании 9640 пациентов с болью в спине или люмбаго: 13 (0,13%) пациентов имели радикулярные симптомы, вызванные не грыжей диска или стенозом позвоночного канала, а окклюзией нижней полой вены, приводящей к расширению эпидуральных вен; 12 из них удалось восстановить кровотоки по нижней полой вене, что привело к исчезновению радикулярных симптомов [5, 6].

Однако теория компрессионного воздействия не может объяснить все случаи радикулопатии при грыже диска, так как иногда выраженность симптомов неврологического дефицита не соответствует размерам грыжевого выпячивания. Воспалительная теория в генезе радикулопатии, вызванной грыжей диска, находит многочисленные подтверждения. Считается, что воспаление может быть как аутоиммунным, запущенным антигенами пульпозного ядра, так и вызванным выходом медиаторов воспаления непосредственно из пульпозного ядра. Медиаторами воспаления в данном случае могут являться фосфолипаза A₂, цитокины, особенно интерлейкин 1, 6, простагландин E₂, оксид азота, иммуноглобулины. Фосфолипаза A₂ регулирует высвобождение арахидоновой кислоты из клеточ-

ных мембран и оказывает непосредственное повреждающее действие на мембраны клеток. При грыже межпозвоночного диска обнаруживается застой и тромбоз в локальных венозных сосудах с утолщением базальной мембраны и фиброзом эндотелия, сопутствовавшие выраженному периневральному и эндоневральному фиброзу и атрофии без признаков воспаления. Эти патологические отклонения происходят в связи с нарушением венозного оттока. Отек и повреждение корешка усиливаются с нарастанием скорости и степени компрессии, причем сенсорные волокна могут оказаться более ранимыми, чем двигательные [7, 8].

Консервативная терапия неэффективна лишь у небольшой группы пациентов, в этом случае требуется оперативное лечение [9]. Эти выводы подтверждаются нейрофизиологическими наблюдениями. При хроническом процессе отмечается демиелинизация СМК.

Грыжеобразование на нескольких уровнях встречается редко, поэтому бирадикулярный синдром при грыжах объясняют главным образом сдавлением большими грыжами одновременно двух корешков. Могут развиваться реактивно-спаечные явления в корешках, эпидуральной клетчатке, оболочках спинного мозга, что может быть связано с аутоиммунным воспалением при грыже межпозвоночного диска.

Выделяют в зависимости от уровня поражения шейную, грудную и поясничную радикулопатию – для них в одинаковой степени характерны определенные симптомы:

- 1) боль различной интенсивности и периодичности, иррадиирующая по ходу СМН;
- 2) нарушение чувствительности. При длительном поражении СМН наблюдается снижение тонуса в окружающих тканях, гипотрофия или атрофия мышц;
- 3) при выраженном поражении СМН развивается периферический парез.

Алгоритм обследования пациента с радикулопатией включает:

- 1) тщательный сбор анамнеза заболевания. Для исключения вторичного характера боли обязателен также общесоматический осмотр и обследование;
- 2) определение локализации и провоцирующего фактора боли;
- 3) характеристику боли:
 - начало появления,
 - провоцирующий фактор,
 - длительность,
 - интенсивность,
 - характер боли;
- 4) определение позитивных и негативных чувствительных нарушений: парестезии (неболевые спонтанные ощущения – ползание мурашек и т. п.), дизестезии (неприятные спонтанные или индуцированные ощущения), гипералгезию (усиленное ощущение болевого стимула) и аллодинию (болевыми ощущениями, возникающие при воздействии неболевого раздражителя);
- 5) неврологическое обследование, которое проводится по общепринятой методике и включает:
 - исследование черепно-мозговой иннервации,
 - исследование двигательной и чувствительной сфер;
- 6) мануальную диагностику, выявляющую функциональные расстройства в позвоночных двигательных сегментах, с целью определения степени подвижности суставов как краниовертебрального перехода, так и всего позвоночника в целом;
- 7) исследование мышечной сферы и двигательного стереотипа, мышечного спазма и локальных мышечных гипертонусов (триггерных точек);

8) определение особенностей психоэмоционального состояния (особенно после травмы).

Алгоритм инструментальной диагностики

Для уточнения состояния костного аппарата необходимо инструментальное обследование:

1. Функциональная рентгенография (лучевая диагностика) – снимки в прямой и боковой проекциях в положении сидя, а также при сгибании и разгибании позвоночника.

У большинства больных с шейной дорсопатией при рентгенологическом исследовании позвоночника выявляются дегенеративные изменения в позвоночных двигательных сегментах, которые преимущественно встречаются на уровне C_V-C_{VI} , $C_{VI}-C_{VII}$ и $C_{IV}-C_V$. Первые спондилографические признаки дистрофии диска – выпрямление шейного лордоза и образование местного кифоза на уровне пораженного позвоночно-двигательного сегмента. Наиболее ранние признаки дегенеративных изменений – унковертебральный артроз преимущественно в $C_{IV}-C_V$, C_V-C_{VI} и $C_{III}-C_{IV}$ сегментах. Спондилоартроз межпозвоночных суставов рентгенологически характеризуется сужением и деформацией суставной щели, субхондральным склерозом сочленяющихся поверхностей суставных отростков, краевыми костными разрастаниями. При направленности краевых костных разрастаний кпереди отмечается их воздействие на позвоночные артерии. Для их выявления проводятся задние снимки через открытый рот. При артрозе суставов C_0-C_1 и C_1-C_{II} отмечается асимметрия краниовертебральных сочленений, а также суставных щелей C_1-C_{II} и щелей сустава зубовидного отростка Крювелье. Артроз в области этих суставов – частая причина компрессии позвоночной артерии.

У некоторых больных имеется гипермобильность (нестабильность), которая проявляется псевдоспондилолистезом (передним или, чаще, задним) и избыточным движением в позвоночно-двигательном сегменте. Доказательством длительно существующей гипермобильности является скошенность передне-верхнего угла тела нижележащего позвонка и неоартроз в области соприкосновения суставного отростка и дужки.

Подвывих сустава по Ковачу характеризуется на боковом снимке шеи ретроспондилолистезом тела, нарушением соотношений между суставными отростками в позвоночно-двигательном сегменте (отклонение кзади верхнего суставного отростка, соскальзывание нижнего вниз), а также аксиальным раскрытием суставной щели, наложением тени нижележащего верхнего суставного отростка на тень тела вышележащего позвонка. Все это способствует при близком прилегании суставного отростка к глубокой части поперечного отростка травматизации позвоночной артерии. Среди больных с цервикалгией отмечается высокая частота аномалий краниовертебральной зоны – аномалия Киммерли, мальформация Киари и др.

2. Нейровизуализационное исследование: магнитно-резонансная томография (МРТ) позвоночника, которая является самым современным, безопасным методом, отличается отсутствием ограничения в плоскости исследования и большой точностью изображения, что позволяет подробно увидеть на экране дисплея, а затем на рентгеновской пленке срезы позвоночного столба и спинного мозга.

При хронической радикулопатии развиваются демиелинизация и дегенерация спинномозгового нерва, приводящие к гипотрофии или атрофии иннервируемых мышц и выпадению сухожильных рефлексов. Клиническая картина зависит от локализации корешка, вовлеченного в процесс. Верхние шейные корешки ($C_{II}-C_{IV}$) в отличие от нижних

очень короткие, поэтому сдавливаются преимущественно остеофитом или патологически измененной связкой. Клинически в зависимости от пораженного корешка отмечаются боль и нарушение чувствительности в затылочной и височной областях, в шее или надплечьях. Двигательных нарушений в верхнешейном отделе практически не бывает. Нижние корешки поражаются чаще, поскольку именно нижняя часть шейного отдела позвоночника испытывает очень большую нагрузку, создающую предпосылки для формирования межпозвоночных грыж. Боль и нарушение чувствительности распространяются при радикулопатии корешка C_V в надплечье и по передней поверхности проксимальной части плеча, при радикулопатии корешка C_{VI} – от шеи и лопатки к надплечью по наружному краю плеча, заднелатеральной поверхности предплечья и латеральной поверхности кисти до первого или второго пальцев руки, при радикулопатии корешка C_{VII} – по задней поверхности предплечья до третьего и четвертого пальцев, при радикулопатии корешка C_{VIII} – по медиальной поверхности плеча, предплечья и кисти до третьего, четвертого или пятого пальцев. В грудном отделе боль может иррадиировать по ходу межреберных нервов.

В поясничном отделе, так же как и в шейном, поражаются чаще нижние корешки. При вовлечении трех верхних поясничных корешков (L_I, L_{II}, L_{III}) отмечаются боль, парестезии в пределах внутренней и передней поверхности бедра, паховой области, нижнего отдела живота, лобка в наружных половых органах. При поражении L_{IV} боли и расстройство чувствительности локализируются по наружнопредним отделам бедра, передней поверхности коленного сустава, передневнутренней поверхности голени. При поражении корешка L_V отмечаются боль в пояснице с иррадиацией ее до большого пальца стопы, снижение чувствительности по наружной поверхности бедра, голени, середине тыла стопы, в большом пальце, парез разгибателя большого пальца. Компрессия корешка S_I приводит к боли, снижению чувствительности в области внешней поверхности бедра, голени и стопы до мизинца и четвертого пальца, выпадению подошвенного и ахиллова рефлексов.

Алгоритм лечения:

- 1) купирование боли;
- 2) снятие воспалительного процесса;
- 3) усиление обменных процессов;
- 4) предупреждение хронизации болевого синдрома;
- 5) проведение полноценного курса реабилитационных мероприятий;
- 6) профилактика рецидива обострений.

Поскольку при радикулопатии имеется ноцицептивный компонент боли, патогенетически обоснованным является назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и миорелаксантов, которые широко используются в клинической практике. Учитывая наличие нейропатического компонента боли при радикулопатии рекомендуются также симптом-модифицирующие препараты замедленного действия, антиконвульсанты или антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина [10, 11].

При назначении НПВП имеется высокий риск развития побочных симптомов, и в первую очередь гастропатий. Больные из группы риска получают омепразол. С целью выявления безопасных путей решения этой проблемы были проведены многочисленные клинические исследования как в России, так и за рубежом. Было доказано, что для уменьшения дозы и сроков терапии НПВП и антиконвульсантами, обосновано включение в курс лечения витаминов группы В, которые получили на-

звание нейротропных, так как они регулируют обмен основных нейромедиаторов и аминокислот, стимулируют синтез протеинов и создают условия для более успешной регенерации нерва.

Поскольку патогенетическими механизмами являются отек, воспаление, ишемия, демиелинизация корешка и дегенерация, с противоотечной целью рекомендован препарат L-лизина эсцинат (действующее вещество: эсцина лизинат, 1 мл концентрированного раствора содержит 1 мг L-лизина эсцината). Препарат выпускается в виде концентрированного раствора, предназначенного для внутривенного введения в ампулах по 5 мл №10. L-лизина эсцинат способен подавлять активность лизосомальных гидролаз, что ведет к снижению скорости расщепления мукополисахаридов в соединительной ткани стенок мелких капилляров. L-лизина эсцинат оказывает обезболивающее действие, обладает противоотечным (антиэкссудативным) эффектом. На фоне лечения повышается тонус вен, снижается сосудисто-тканевая проницаемость, что способствует уменьшению отека. Суточная доза препарата для взрослых составляет 5–10 мл, которые разводятся в 50–100 мл натрия хлорида, 0,9% раствора для инъекций, и вводят внутривенно капельно. При отсутствии возможности капельного введения L-лизина эсцинат может быть назначен внутривенно струйно очень медленно по 5 мл на 15 мл физиологического раствора. Максимальная суточная доза для взрослых – 20 мл. Длительность применения препарата составляет 2–8 сут, в зависимости от эффективности терапии.

Немедикаментозная терапия включает:

- физиотерапию – аппаратные процедуры, основанные на применении для лечения и оздоровления физических факторов: инфракрасного излучения, ультразвука, магнитных полей, света, тепла и т. п.;
- иглоукалывание (акупунктура, рефлексотерапия) – древнейшую практику точечного воздействия на человеческое тело с целью снятия симптомов и в идеале – устранения причин заболевания;
- массаж – мягкую, но крайне результативную оздоровительную процедуру, повышающую тонус мышц, кожи, улучшающую приток крови и таким образом помогающую организму восстановиться.

Таким образом, разработка патогенетически обоснованных принципов лечения при радикулопатии является сложной проблемой, решение которой может быть достигнуто путем привлечения широкого круга специалистов и комплексного подхода к терапевтическим мероприятиям, включающим не только фармакотерапию, но и психотерапию, а также ортопедический режим. ▲

Литература

1. Попелянский Я.Ю., Штульман Д.Р. Боли в шее, спине и конечностях // *Болезни нервной системы / под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульман. М., 2001. С. 293–316.*
 2. Попелянский Я.Ю. *Ортопедическая неврология. Казань. 1997. Т. 1–2. С. 7.*
 3. Хабиров Ф.А. *Клиническая неврология позвоночника. Казань, 2003.*
 4. Филиппович Н.Ф. *О роли венозных нарушений в патогенезе неврологических проявлений поясничного остеохондроза // Периферическая нервная система: сб. науч. тр. Минск: Наука и техника, 1990. Вып. 13. С. 143–150.*
 5. Бененс А.Л., Елифанов В.А. *Гемодинамика в вертебробазиллярном бассейне у больных с осложненной травмой шейного отдела позвоночника // Патолог. позвоночника. Л., 1982. С. 44–46.*
 6. Бразис П.У., Мэсдю Д.К., Биллер Х. *Топическая диагностика в клинической неврологии, пер. с англ. М., 2009. С. 736.*
 7. Веселовский В.П. *Практическая вертеброневрология и мануальная терапия. Рига, 1991. С. 30–145.*
- Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

2-5 МАРТА 2016



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ
ЭНДОКРИНОЛОГОВ

ЭНЦ

Эндокринологический
научный центр

VII ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ЭНДОКРИНОЛОГОВ

«ДОСТИЖЕНИЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ
СЕГОДНЯ – РЕЗУЛЬТАТЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ЗАВТРА»
с Форумом «Хирургия эндокринных органов:
междисциплинарное сотрудничество»



VII

ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ЭНДОКРИНОЛОГОВ

Достижения персонализированной медицины
сегодня – результаты практического
здравоохранения завтра



ПРИОРИТЕТНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

1. Эпидемиология эндокринных заболеваний.
2. Государственные регистры больных с эндокринопатиями в науке и практике.
3. Эндокринология будущего – персонализированная медицина в XXI веке.
4. Геномный анализ – новая парадигма для решения медико-генетических задач. Технологии интеграции достижений молекулярной медицины в клиническую практику.
5. Орфанные заболевания в России.
6. Современная стратегия диагностики, лечения, профилактики сахарного диабета и его осложнений.
7. Ожирение и метаболический синдром – междисциплинарная проблема.
8. Инновационные достижения в диагностике, лечении и профилактике нейроэндокринных заболеваний.
9. Фундаментальная наука и современные подходы к диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы.
10. Остеопороз и остеопении: причины и механизмы развития, оценка эффективности лечения и профилактики, новые мишени терапии.
11. Высокотехнологическая медицинская помощь в детской эндокринологии.
12. Полиэндокринопатии: аутоиммунный полигландулярный синдром, сочетанная эндокринная патология.
13. Репродуктивная медицина: передовые технологии в гинекологии и андрологии.
14. Актуальные проблемы эндокринной хирургии.
15. Новая модель непрерывного медицинского образования, современные информационные технологии дистанционного обучения.

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ ФОРУМА:

1. Высокодифференцированный рак щитовидной железы.
2. Опухоли гипофиза. АКТГ-зависимый гиперкортицизм.
3. Опухоли надпочечников. Адренортикорткальный рак. Феохромоцитомы. Макронодулярная гиперплазия.
4. Гиперпаратиреоз.
5. Нейроэндокринные опухоли.
6. Эндокринная гинекология. Хирургические методы в лечении эндокринного бесплодия, синдрома поликистозных яичников, нарушений развития пола.
7. Бариатрическая хирургия.

ОРГАНИЗАТОРЫ: Министерство здравоохранения Российской Федерации
Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов»
ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ: г. Москва, Ленинский пр-т, 32А
Здание Президиума Российской академии наук

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ: WWW.RUSENDO.COM

Витаминотерапия при дорсопатии: традиционная полипрагмазия или обоснованная необходимость? (Рациональный алгоритм назначения)

д.м.н. О.В. Колоколов, И.В. Ситкали, к.м.н. А.М. Колоколова

ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов

Для цитирования. Колоколов О.В., Ситкали И.В., Колоколова А.М. Витаминотерапия при дорсопатии: традиционная полипрагмазия или обоснованная необходимость? (Рациональный алгоритм назначения) // ПМЖ. 2016. № 3. С. 167–170.

В современной отечественной литературе отсутствует единое наименование клинических проявлений, связанных с дегенеративными заболеваниями позвоночника. Для обозначения боли в нижней части спины в XVIII в. D. Cotunnus предложил термин «ишиас», в XIX столетии J. Dejerine, а в начале XX в. М.С. Маргулис и другие российские неврологи употребляли название «пояснично-крестцовый радикулит». Позже Я.Ю. Попелянский, основываясь на работах морфологов Н. Luscha и G. Schmorl, ввел в отечественную медицину понятие «остеохондроз», которое впоследствии стали использовать необоснованно широко для обозначения любых дегенеративных изменений позвоночника. В настоящее время, с точки зрения многих отечественных авторов, наиболее адекватным для обозначения болевых синдромов в области спины невисцеральной этиологии, связанных с дегенеративными заболеваниями позвоночника, является термин «дорсопатия». В современных англоязычных медицинских изданиях наиболее часто используется название «back pain» («боль в спине»), которое становится все более популярным и в русскоязычной неврологической литературе.

Согласно МКБ-10, «дорсопатией» (блок М40-М54) называют группу болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани (класс XIII), в которую, кроме того, включают «артропатии» (М00-М25), «системные поражения соединительной ткани» (М30-М36), «болезни мягких тканей» (М60-М79), «остеопатии и хондропатии» (М80-М94), «другие нарушения костно-мышечной системы и соединительной ткани» (М95-М99). К дорсопатиям относят «деформирующие дорсопатии» (М40-М43), «спондилопатии» (М45-М49) и «другие дорсопатии» (М50-М54).

Безусловно, ведущим клиническим симптомом дорсопатии является боль. Однако очевидно, что не всегда и не у всех пациентов дорсопатия ассоциирована с болью, а рентгенологические или МРТ-признаки дорсопатии могут быть выявлены у лиц, не предъявляющих никаких жалоб. Это в полной мере касается и «остеохондроза позвоночника» (М42), представляющего собой один из вариантов «деформирующей дорсопатии» и «поражений межпозвоночных дисков» (М50 и М51). С другой стороны, при возникновении боли в области спины далеко не всегда возможно обнаружить ее связь с дорсопатией. Нередко для определения причины воз-

никновения боли в спине требуются значительное время и глубокое обследование. В ситуациях, когда наиболее вероятно, что боль в спине обусловлена дорсопатией, но этиология ее остается неуточненной, согласно МКБ-10, предлагают использовать термин «дорсалгия» (М54), причем к этой рубрике относят и «радикулопатию» (М54.1), и «ишиас» (М54.3), и «боль в низу спины» (М54.5).

Описанная выше терминологическая путаница затрудняет для практикующих врачей не только формулировку диагноза у больных с болевым синдромом, обусловленным дегенеративными заболеваниями позвоночника [10], но и определение тактики ведения пациентов: выбор средств для купирования боли, планирование объема обследования, решение вопроса о необходимости госпитализации, выбор режима двигательной активности, прогнозирование и профилактику рецидивов боли.

При возникновении острой боли, с одной стороны, крайне важным является скорейшее ее купирование для возобновления привычной двигательной активности пациента, при этом затраты времени и средств на выполнение обследований, призванных подтвердить наличие у больного остеохондроза позвоночника и (или) протрузии межпозвоночного диска, далеко не всегда оправданно. С другой стороны, существует риск несвоевременной диагностики тяжелых заболеваний позвоночника и нервной системы, поскольку временный эффект, достигнутый при использовании анальгетиков или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), может создать у пациента и доктора ложное впечатление о выздоровлении.

Вероятность того, что у человека, впервые обратившегося за врачебной помощью в связи с болью, будет диагностирована дорсопатия, весьма велика. По данным Н.Н. Яхно и соавт., в Российской Федерации пациенты наиболее часто жалуются на боль в области поясничного (35% случаев) и шейного (12%) отделов позвоночника [11]. Велика также вероятность того, что назначение анальгетиков или НПВП не обеспечит ожидаемого полного и быстрого купирования боли. Доля пациентов, страдающих от хронической боли в спине, в различных популяциях варьирует от 15 до 45% [14]; например, в США среди лиц трудоспособного возраста она составляет 15%, а среди пожилых людей – 27% [16].

Очевидно, что определение причины хронической боли занимает значительное время. Вместе с тем попытки назначения «комплексного» лечения могут привести к полипрагмазии, которая при наличии коморбидных расстройств может оказаться не только малоэффективной, но и небезопасной. Наиболее рациональным решением таких проблем представляется создание диагностических и лечебных алгоритмов, которые должны учитывать тип, длительность и интенсивность боли, возраст пациента и коморбидные состояния. Особое внимание должно быть уделено так называемым «красным и желтым флагам».

Различают три типа боли. *Ноцицептивная боль*, возникающая при непосредственном повреждении тканей и активации периферических болевых рецепторов, как правило, острая, имеет четкие критерии диагностики и хорошо поддается лечению НПВП. *Нейропатическая боль* развивается при повреждении, затрагивающем соматосенсорную систему, имеет тенденцию к хроническому течению, сопровождается тревожными и депрессивными расстройствами, не купируется назначением НПВП. *Дисфункциональная боль* формируется вследствие нейродинамических нарушений в ЦНС при наличии психологических, социальных проблем и эмоционального стресса. Боль в спине на фоне дорсопатии нередко является сочетанной [4, 19, 23, 38, 42]. По длительности выделяют острую (менее 4 нед.), подострую и хроническую (более 12 нед.) боль. Хронизация боли способствует возникновению у пациента тревожных и депрессивных расстройств, формированию «болевого поведения», что изменяет восприятие боли [7, 20]. Для оценки интенсивности (слабая, умеренная, сильная) боли используют различные шкалы, одной из наиболее удобных и универсальных является визуально аналоговая шкала (ВАШ).

Традиционно для купирования боли используют анальгетики и НПВП. Основными критериями выбора НПВП являются высокая клиническая эффективность и безопасность. Современные принципы назначения НПВП заключаются в использовании минимальной эффективной дозы препарата, приеме одновременно не более одного НПВП, оценке клинической эффективности через 7–10 дней от начала терапии, отмене препарата сразу после купирования боли. Наряду с этим, особенно при тенденции к хронизации боли, необходимо назначать препараты, снижающие тонус поперечно-полосатых мышц [2, 8]. При нейропатической хронической боли препаратами выбора являются средства, подавляющие периферическую и центральную сенситизацию и активирующие антиноцицептивную систему: антидепрессанты (предпочтение отдается селективным ингибиторам обратного захвата серотонина и норадреналина) и антиконвульсанты [4, 9]. Эффективно сочетание медикаментозных методов лечения с немедикаментозными, такими как мануальная терапия, лечебная физкультура, массаж [1, 6, 17, 18].

В комплексном лечении боли, связанной с дорсопатией, традиционно используют витамины группы В. Однако очевидно, что сам по себе диагноз «дорсопатия» не является достаточным основанием для назначения такой терапии. Руководствуясь принципами доказательной медицины, необходимо прогнозировать эффективность и безопасность при назначении каждого лекарственного средства. Среди побочных эффектов витаминов группы В обычно упоминают аллергические реакции и реакции повышенной чувствительности. Но известно, например, что использование чрезмерно высоких доз тиамин может привести к развитию острой или хронической сенсорной полиневропатии.

На наш взгляд, для включения витаминов группы В в комплекс средств лечения пациентов с диагнозом «дорсопатия» служат следующие основные показания.

1. *Умеренная или сильная острая боль, особенно при тенденции к хронизации и (или) нейропатическом характере болевого синдрома.* Назначение витаминов группы В дополнительно к анальгетикам с целью купирования острой ноцицептивной боли продолжительностью не более 3–5 дней нельзя считать целесообразным. В настоящее время проведено более ста исследований, посвященных оценке результатов как отдельного, так и совместного применения витаминов В₁, В₆ и В₁₂, а также их сочетания с анальгетиками в комплексной терапии болевого синдрома [22, 28–30, 38]. Установлено, что анальгезирующий эффект витаминов группы В связан с торможением ноцицептивной активности в нейронах задних рогов спинного мозга и таламусе, усилением норадренергической и серотонинергической антиноцицептивной активности, а также с ингибированием синтеза и (или) блокированием действия воспалительных медиаторов [4]. В ходе ряда исследований выявлен отчетливый антиноцицептивный эффект отдельных витаминов группы В и их комплексов при нейропатической боли. Доказано, что назначение витаминов В₁ и В₁₂ в сочетании с антиконвульсантами (карбамазепин или габапентин) оказывает синергичный эффект в снижении тактильной аллодинии [39]. Имеются данные, свидетельствующие о влиянии витаминов группы В на активность ноцицептивных нейронов ЦНС. Экспериментально доказано, что активность ноцицептивных нейронов дозозависимо уменьшается при введении витамина В₆ и комплекса других витаминов группы В, причем витамины В₆ и В₁₂ в большей степени уменьшают ноцицептивную активность, нежели витамин В₁ [27].

2. *Коморбидные состояния, проявляющиеся признаками поражения периферической нервной системы, и (или) клинические признаки дефицита витаминов группы В, подтвержденные лабораторными тестами.* По данным M. Eckert et al., при лечении комплексом витаминов группы В на протяжении 3 нед. 1149 пациентов с болевыми синдромами и парестезиями, обусловленными полиневропатиями, невралгиями, радикулопатиями, мононевропатиями, отмечено значительное уменьшение интенсивности болей и парестезий в 69% случаев [21]. Наиболее часто в клинической практике дефицит тиамин встречается у больных диабетической и алкогольной полиневропатиями. Алкогольное поражение периферических нервов встречается у 10% лиц, страдающих алкоголизмом, преимущественно в возрасте 40–70 лет [43]. Причиной возникновения алкогольной полиневропатии служит как прямое токсическое действие этанола и его метаболитов (ацетальдегида) на периферические нервы, так и недостаток поступления в организм тиамин, связанный с синдромом нарушенного всасывания. Применение тиамин при диабетической полиневропатии способствует уменьшению перекисного окисления липидов, выраженности оксидативного стресса, содержания продуктов неферментативного гликирования и эндотелиальной дисфункции [15, 24]. Данные метаанализа 13 рандомизированных клинических исследований свидетельствуют, что большие дозы тиамин при алкогольной и (или) диабетической полиневропатии могут давать кратковременное уменьшение выраженности болей, парестезий, улучшение температурной и вибрационной чувствительности [13]. Уменьшение интенсивности болевого синдрома обусловлено не только восполнением дефицита тиамин, но и прямым антиноцицептивным действием препарата. Дефи-

цит пиридоксина приводит к возникновению дистальной симметричной, преимущественно сенсорной полиневропатии. При дифференциальной диагностике любой сенсорной или сенсомоторной формы полиневропатии необходимо исключить дефицит пиридоксина [40]. При недостатке цианокобаламина у больных может развиваться фуникулярный миелоз – подострая дегенерация спинного мозга с поражением задних канатиков, а также дистальная сенсорная периферическая полиневропатия [36]. В результате исследования, проведенного в США и Англии, недостаток цианокобаламина выявлен у 6% населения, преимущественно в старших возрастных группах, который проявлялся признаками полиневропатии [12]. С другой стороны, при обследовании 581 больного с полиневропатией дефицит витамина В₁₂ выявлен у 4%, а возможный дефицит (увеличение содержания метилмалоновой кислоты более 243 нмоль/л) – у 32% пациентов [34].

3. Клинические признаки поражения корешков спинного мозга. Хорошо известны метаболический и нейротрофический эффекты тиамина, важнейшего компонента физиологической системы проведения нервных импульсов. Установлено, что пиридоксин и цианокобаламин играют важную роль в процессах миелинизации нервных волокон. Пиридоксин обладает выраженной антиоксидантной активностью, сравнимой по эффекту с витаминами С и Е [5], а также участвует в синтезе медиаторов не только периферической, но и центральной нервной системы [3, 5, 26]. I. Jurna на основании обзора работ по изучению антиноцицептивного действия комплекса витаминов В пришел к выводу, что их применение способно уменьшить как скелетно-мышечную, так и корешковую боль в спине [29].

В исследовании эффективности лечения 60 пациентов с люмбагией и поясничной компрессионной радикулопатией цианокобаламином в дозе 1000 мкг в течение 10 дней отмечено достоверное по сравнению с плацебо уменьшение интенсивности боли, притом что исходная интенсивность боли превышала 60 баллов по ВАШ [31].

4. Психосоциальные факторы, способствующие хронизации боли и (или) развитию тревожных, депрессивных и соматоформных расстройств. В ряде работ зарубежных авторов показано, что дефицит тиамина [35, 44], пиридоксина [32, 37] и цианокобаламина [25] ассоциируется с депрессивными расстройствами, особенно у лиц пожилого возраста, причем указанные нарушения не всегда сопровождаются признаками поражения спинного мозга и периферической нервной системы.

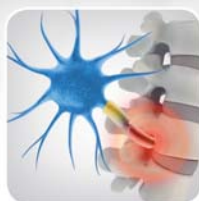
Своевременное и обоснованное, с учетом показаний включение в комплексную терапию витаминов группы В с использованием пошагового алгоритма (рис. 1) позволяет воздействовать на все компоненты (ноцицептивный, нейропатический и дисфункциональный) боли, возникающей на фоне дорсопатии, обеспечивая достижение лучшего анальгетического эффекта при большей безопасности лечения.

Нейробион стал первым препаратом, который содержит в своем составе три нейротропных витамина В₁, В₆ и В₁₂ и вышел на рынок в 1962 г. в Австрии. Известно, что комбинированная терапия витаминами В₁, В₆, В₁₂ более целесообразна, чем монотерапия одним из них. Это обусловлено тем, что при большинстве заболеваний, связанных с витаминодефицитом, выявляется недостаток сразу нескольких витаминов группы В. Доказа-



Нейробион® – оригинальная разработка компании Мерк, применяется в 70 странах мира¹

- Восстанавливает структуру и функцию нервных волокон²
- Показан при нейропатической боли³
- Содержит три активных витамина В₁, В₆ и В₁₂ в инъекционной и таблетированной форме³
- Ниже риск аллергии⁴



Боль в спине



Нейропатическая боль



Полинейропатия

Кто сказал, что нервные клетки не восстанавливаются?



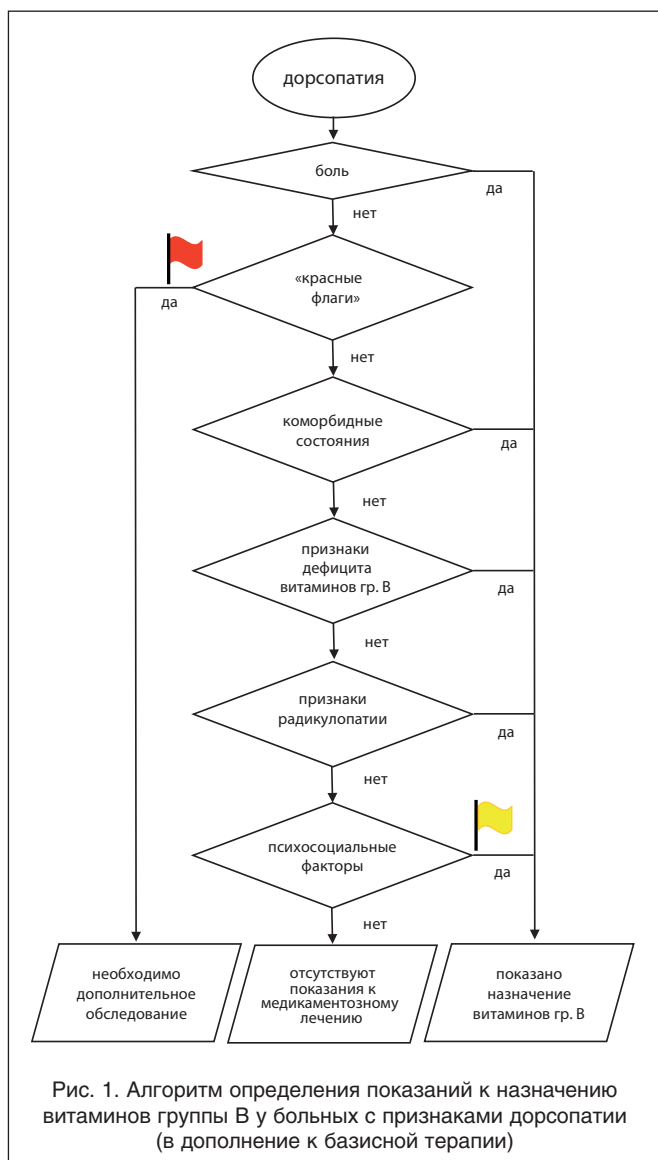
1. <http://www.pnnwire.co.uk/news-releases/merck-serono-celebrates-the-50-year-anniversary-of-neurobion-159834275.html>, 2. Tong HJ. Influence of neurotropic vitamins on the nerve conduction velocity in diabetic neuropathy. Ann Acad, Med Singapore 1980; 9, Janka HU et al. The influence of Neurobion on temperature sensibility in patients with diabetic polyneuropathy. In: Hrsg: Rietbrock N. Pharmakologie und klinische Anwendung hochdosierter B-vitamine-Steindokopf. Verlag, Darmstadt, 1991: 87-97. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата Нейробион® ЛСР-004589/08-070513. 4. Не содержит лидокаин (Инструкция по применению лекарственного препарата Нейробион® ЛСР-004589/08-070513). Информация для медицинских специалистов. Для использования на медицинских конференциях.

но, что комбинированные препараты более эффективны из-за кумулирования их эффектов. При острой боли в спине Нейробион назначается внутримышечно совместно с НПВП до снятия острых симптомов (3–4 дня). Далее лечение продолжают с использованием таблеток Нейробион, которые так же, как и раствор, содержат в своем составе В₁, В₆ и В₁₂ в высоких дозах, что сохраняет преимущество терапии и снижает количество инъекций. Нейробион в таблетках назначают по 1–3 табл./сут. на протяжении 1–2 мес. в зависимости от показаний и эффективности терапии. В ряде клинических исследований препарат Нейробион применялся как адъювантная терапия при лечении НПВП (диклофенак). Имеются данные, что комбинация витаминов В и диклофенака приводит к лучшему и более быстрому эффекту и позволяет уменьшить дозу НПВП [41]. Так, через 3 дня лечения у 46,5% больных (n=187), получавших диклофенак в комбинации с комплексом витаминов В, отмечено исчезновение болей, в то время как при монотерапии диклофенаком эффект отмечен только у 29% [33]. Обезболивающее действие препарата Нейробион подтверждено не только уменьшением интенсивности боли по ВАШ, но и нормализацией ночного сна и улучшением качества жизни больных. Таким образом, обоснованное включение Нейробиона в комплексную терапию при дорсопатии позволяет добиться более выра-

женного эффекта при одновременном применении с НПВП, уменьшить длительность терапии, снизить частоту возникновения рецидивов.

Литература

- Федин А.И. Дорсопатии (классификация и диагностика) // Атмосфера. Нервные болезни. 2002. № 2. С. 2–8.
- Якно Н.Н., Кукушкин М. Л., Давидов М. Л. и др. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу-неврологу // Боль. 2008. № 3. С. 24–32.
- Breivik H. et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life and treatment // Eur. J. Pain. 2006. Vol. 10. P. 287–333.
- Chou R., Qaseem A., Snow V. et al. Diagnosis and Treatment of Low Back Pain: A Joint Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society // Ann. Intern. Med. 2007. Vol. 147 (7) P. 478–491.
- Данилов А.Б., Данилов А.Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. М., 2012. 582 с.
- Cruccu G., Anand P., Attal N. et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment // Eur. J. Neurol. 2004. Vol. 11 (3). P. 153–162.
- Goucke C.R. The management of persistent pain // Med. J. Aust. 2003. Vol. 178 (9). P. 444–44
- Rocha-Gonzalez H.I., Teran-Rosales F., Reyes-Garcia G. et al. B vitamins increase the analgesic effect of diclofenac in the rat // Proc. West. Pharmacol. Soc. 2004. Vol. 47. P. 84–87.
- Wall and Melzack's Textbook of Pain // S.B. McMahon, M. Koltzenburg (Eds.). Philadelphia: Elsevier/Churchill Livingstone. 2005. 1239 p.
- Кукушкин М.А. Механизмы развития и принципы этиопатогенетической терапии хронической боли // Журнал неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2012. № 2. С. 89–94.
- Ehrlich G.E. Low back pain // Bulletin of the World Health Organization. 2003. Vol. 81 (9). P. 671–676.
- Боль: руководство для студентов и врачей / под ред. Н.Н. Якно. М.: Изд-во РАМН, 2011. 512 с.
- Левин О.С. Основные лекарственные средства, применяемые в неврологии // М.: МЕДпресс-информ. 2006. 334 с.
- Осипова Н.А., Абузарова Г.Р., Петрова В.В. Принципы применения анальгетических средств при острой и хронической боли: клинические рекомендации. М., 2011. 71 с.
- Болевые синдромы в неврологической практике / под ред. В.Л. Голубева. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 330 с.
- Данилов А.Б. Алгоритм диагностики и лечения боли в нижней части спины с точки зрения доказательной медицины // Атмосфера. Нервные болезни. 2010. № 4. С. 11–18.
- Carey T. S., Evans A.T., Hadler N.M. et al. Acute severe low back pain. A population-based study of prevalence and care-seeking // Spine. 1996. Vol. 21. P. 339–344.
- Carragee E.J. Clinical practice. Persistent low back pain // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 353 (18). P. 1891–1898.
- Franca D.S., Souza A.L., Almeida K.R. et al. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice // Eur. J. Pharmacol. 2001. Vol. 421 (3) P. 157–164.
- Jolivald C.G., Mizisin L.M., Nelson A. et al. B vitamins alleviate indices of neuropathic pain in diabetic rats // Eur. J. Pharmacol. 2009. Vol. 612. P. 41–47.
- Jurna I. Analgesic and analgesia-potentiating action of B vitamins // Schmerz. 1998. Vol. 12. P. 136–141.
- Jurna I., Reeh P.W. How useful is the combination of B vitamins and analgesic agents? //Schmerz. 1992. Vol. 3. P. 224–226.
- Reyes-Garcia G., Caram-Salas N.L., Medina-Santillan R., Granados-Soto V. Oral administration of B vitamins increases the antiallostatic effect of gabapentin in the rat // Proc. West. Pharmacol. Soc. 2004. Vol. 47. P. 76–79.
- Hung K.L., Wang C.C., Huang C.Y. et al. Cyanocobalamin, vitamin B₁₂, depresses glutamate release through inhibition of voltage-dependent Ca²⁺ influx in rat cerebrocortical nerve terminals // Eur J Pharmacol. 2009. Vol. 602 (2–3). P. 230–237.
- Eckert M., Schejbal P. Therapy of neuropathies with a vitamin B combination. Symptomatic treatment of painful diseases of the peripheral nervous system with a combination preparation of thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin // Fortschr Med. 1992. Vol. 110 (29) P. 544–548.
- Zambelis T., Karandreas N., Tzavellas E. et al. Large and small fiber neuropathy in chronic alcohol-dependent subject // J Periph Nerv Sys. 2005. Vol. 10. P. 375–8.
- Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism // Diabetes. 2005. Vol. 54. P. 1615–1625.



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

ОРВИ: профилактика и лечение в эпидемический сезон

Профессор Т.П. Маркова, к.м.н. Д.Г. Чувилов

ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» ФМБА, Москва

Для цитирования. Маркова Т.П., Чувилов Д.Г. ОРВИ: профилактика и лечение в эпидемический сезон // РМЖ. 2016. № 3. С. 171–176.

Распространение информации о нарастании заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) в средствах массовой информации влияет на заболеваемость гриппом, по данным исследователей Шенскийского педагогического университета (Китай) и Йоркского университета Канады. Исследование проводили, сравнивая число госпитализаций с количеством сообщений в СМИ и их длительностью. Установлена связь между этими фактами с некоторой временной задержкой в 3–4 дня. Частота госпитализаций снижалась в 2 раза, если в течение 10 дней увеличивалась длительность сообщений в СМИ о гриппе. Внимание средств вещания и печатных СМИ к теме эпидемии гриппа как медицинской и социально значимой проблеме повышает осторожность людей, что ведет к уменьшению контактов и снижению заболеваемости. Проведенное исследование подтверждает значение и влияние информации в современном обществе даже на частоту заболевания гриппом [1].

22 января 2016 г. специалисты НИИ гриппа Минздрава России в Санкт-Петербурге объявили о начале эпидемии гриппа и ОРВИ в России, 26 января эпидемия была зарегистрирована в Москве. Идентифицирован вирус H1N1 («свиной» грипп) [2]. В различных регионах был введен режим карантина для школьников: в Адыгее, Карачаево-Черкесии, Якутске, Смоленске, Воронеже, Тамбове, Липецке, Оренбурге, Челябинске, Екатеринбурге, Ханты-Мансийске.

При массовых вспышках гриппа инфекция может охватить 5–10% населения [3, 4]. Во время эпидемии смертность в мире, обусловленная гриппом или его осложнениями, в среднем может достигать 870 случаев на 100 тыс. населения. По данным ВОЗ, развитие пандемии может быть связано с появлением нового штамма вируса (грипп типа А), против которого у людей отсутствует иммунитет. Во время прошлых пандемий гриппа было инфицировано 20–40% населения [5]. В XX в. зарегистрированы 3 пандемии, наиболее опасная из них – «испанка» (H1N1) унесла 30 млн жизней, что превысило потери во время Первой мировой войны [6]. Следующая пандемия (штамм H2N2) началась через 40 лет в Азии, в результате умерли более 1 млн человек. Третья пандемия, за 6 нед. унесшая жизни более 800 тыс. человек, была вызвана штаммом H3N2, который появился в Гонконге в 1968–1969 гг.

В последние годы в мире произошло несколько вспышек гриппа, передающегося от птиц: в Гонконге, Европе, на Дальнем Востоке. Контролировать вспышки до сих пор удавалось за счет массового забоя домашней птицы. В 2009 г. наблюдалась эпидемия, вызванная вирусом гриппа типа А (H1N1, штамм «Калифорния»), так называемого «свиного» гриппа. В России в результате анализа клинических материалов в 2009 г. от 1114 больных выявлена суммарная частота гриппа 12,6%, в т. ч. гриппа А(H1N1), А(H3N2), гриппа типа А и В – 2,9; 5,7; 1,4 и 2,5% соответственно [7].

На создание эффективной вакцины против нового штамма вируса, по данным ВОЗ, требуется не менее

5–6 мес. За это время количество заболевших может достигать нескольких миллионов, поэтому возрастает значение противовирусных препаратов и неспецифической профилактики.

Предотвращение развития пандемии необходимо обеспечивать заранее, т. к. во время эпидемии существенно возрастает расход лекарственных препаратов, потребность в первичных консультациях, число обращений к врачам, частота госпитализаций и осложнений. По прогнозам ВОЗ, при пандемии за короткий срок число посещений в поликлиниках может достигать 233 млн, поступлений в больницы – 5,2 млн, смертей – 7,4 млн [8].

Предполагают, что наиболее выраженные проявления пандемии придутся на слаборазвитые страны из-за недостаточно организованной работы системы здравоохранения. С другой стороны, будет наблюдаться недостаток вакцины, медицинского персонала, что повлечет нарушения работы здравоохранения, общественного транспорта, правоохранительных органов. Без развития пандемии в США ежегодно от гриппа умирают от 10 тыс. до 40 тыс. человек, при этом за последние 60 лет не отмечено снижения показателей смертности от гриппозной пневмонии [9].

Несмотря на успехи профилактики, объем вакцинации остается ограниченным [10, 11]. Например, в США в 1997 г. вакцинированных в возрасте до 65 лет было менее 30%. Не всегда наблюдается полное соответствие структуры вакцины циркулирующим штаммам, соответственно защитный эффект такой вакцины составляет 70–90%. В группах риска (дети, пожилые люди старше 50 лет, пациенты с сопутствующими заболеваниями, иммунодефицитами, аллергическими заболеваниями) эффективность вакцины снижается до 30–40% [12, 13].

В группах риска, для которых характерны более тяжелое течение заболевания, развитие осложнений и смертельные исходы, по рекомендациям ВОЗ вакцинация проводится только субъединичными вакцинами. У пожилых людей высок риск серьезных осложнений, приводящих к госпитализации и повышенной смертности, включая вторичную бактериальную пневмонию, обострения сопутствующих хронических заболеваний. Инактивированные противогриппозные вакцины применяются более 50 лет, они безопасны, проверены на миллионах людей. Вакцинация уменьшает число смертельных исходов, развитие и тяжесть осложнений.

Группы населения, подлежащие вакцинации [14]:

- 1) лица старше 65 лет;
- 2) больные, находящиеся в стационарах независимо от возраста;
- 3) беременные женщины;
- 4) дети до 3-х лет;
- 5) дети и подростки от 6 мес. до 18 лет, включая длительно получавших ацетилсалициловую кислоту;
- 6) лица, страдающие хроническими заболеваниями легких или сердечно-сосудистой системы;
- 7) лица, страдающие нарушением обменных процессов, включая сахарный диабет;

8) лица, страдающие гемоглобинопатиями (например, серповидно-клеточной анемией);

9) больные со стафилококковой инфекцией;

10) больные с иммунодефицитами (ВИЧ-инфицированные, лица, получающие иммунодепрессанты, лучевую и химиотерапию, реципиенты трансплантатов);

11) лица, относящиеся к группам повышенного риска [14]:

- а) медицинские работники;
- б) члены семей больных;
- в) взрослые, находящиеся в контакте с детьми до 6-месячного возраста;
- г) другие группы (лица, имеющие частые контакты по роду работы, часто мигрирующие внутри и вне страны, студенты).

У беременных женщин велик риск осложнений после гриппа, мертворождений и прерывания беременности, у детей при заболевании матери гриппом в момент беременности и кормления грудью повышен риск развития опухолей мозга, нейробластомы. Рекомендована вакцинация беременных женщин, если срок составляет 14 нед. в период подъема заболеваемости или эпидемии [14].

Учитывая большое количество вирусов, способных вызывать ОРВИ, заболеваемость гриппом после вакцинации должна быть подтверждена серологически.

По данным James F. Maix, отмечено снижение числа заболевших гриппом после проведения вакцинации сотрудников медицинских учреждений. В сезон 2011–2012 гг. в Калифорнии удалось вакцинировать 68% медработников. При вакцинации 90% сотрудников заболеваемость гриппом в этом штате может быть снижена на 30 тыс. случаев ежегодно, это значительный успех, учитывая 200 тыс. госпитализаций в масштабах страны по поводу гриппа ежегодно и 24 тыс. случаев смертельных исходов. Во время сезона гриппа всех врачей обязывают пройти вакцинацию или носить защитные маски. Принимаемые меры позволяют защитить пациентов и снизить заболеваемость, включая население и врачей [2].

Во время эпидемии 2009 г. грипп был зарегистрирован в 214 странах, число летальных исходов составило 18 тыс. 90% заболевших были в возрасте до 65 лет, характерным признаком среди умерших было быстрое поражение легких с развитием респираторного дистресс-синдрома. У 26–38% умерших была определена вирусно-бактериальная микст-инфекция. За октябрь – декабрь 2009 г. в России переболели 13,26 млн человек, 44% из них лица 18–39 лет. По данным департамента здравоохранения г. Екатеринбурга за 2009 г., среди заболевших 91,8% составили непривитые, 100% умерших были не привиты против сезонного гриппа [15].

Проведение вакцинации не всегда возможно, особенно в группах риска: у детей, людей старше 60 лет, пациентов с сопутствующими заболеваниями, иммунодефицитами, аллергическими заболеваниями. Для группы риска характерны более тяжелое течение инфекции, развитие осложнений и смертельные исходы. У лиц преклонного возраста, пациентов с иммунодефицитом эффективность вакцинации снижается до 30–40%.

Для развития пандемии необходимо появление нового вируса, против которого в организме не сформированы структуры иммунологической памяти, вирус должен обладать высокой контагиозностью и передаваться от человека к человеку [16]. Известно более 200 респираторных вирусов, участвующих в формировании вирусно-бактериальных микст-инфекций при ОРВИ. Перечисленные факты ставят ряд задач перед ис-

следователями и клиницистами и стимулируют получение новых противовирусных препаратов и проведение неспецифической профилактики респираторных инфекций.

Для лечения и профилактики ОРВИ назначают противовирусные препараты, учитывая клинические проявления, начало острого периода заболевания. Известно, что 95% ОРВИ имеют вирусную этиологию.

Противовирусные препараты представлены тремя группами:

- 1) блокаторы М2-каналов вируса гриппа типа А – римантадин, амантадин;
- 2) ингибиторы нейраминидазы вируса гриппа типа А и типа В – осельтамивир, занамибир;
- 3) другие препараты.

Белок М2 играет важную роль на ранних этапах вирусной инфекции, нарушает процесс сборки вирусных частиц и их репликацию. Римантадин обладает противовирусной активностью в отношении вируса гриппа А, уменьшает токсическое влияние вируса гриппа В. К сожалению, штаммы вируса гриппа типа А, подтипов H1N1 и H3N2 перестали быть чувствительными к римантадину, т. е. происходит развитие резистентности к препарату [17]. Назначение препарата в острый период снижает клинические проявления ОРВИ у детей, особенно при гриппе типов А и В. Основные противопоказания к назначению римантадина: гепатит, нефрит, почечная недостаточность, тиреотоксикоз, беременность, кормление грудью. Побочные действия: аллергические реакции, боли в животе.

Осельтамивир, ингибитор нейраминидазы, активен по отношению ко всем вирусам гриппа. Показана его эффективность в отношении штаммов вируса гриппа птиц H7 и H9, а также H5N1. Препарат проникает во все органы и ткани, где происходит размножение вируса. Он подавляет синтез нейраминидазы – вирус не может покинуть клетку-хозяина и погибает. Осельтамивир назначают для профилактики и лечения гриппа [18–20]. Препарат быстро абсорбируется из ЖКТ и метаболизируется в осельтамивири карбоксилат. 75% принятой дозы попадает в кровоток в виде осельтамивири карбоксилата, менее 5% – в неизменном виде.

Применение препарата разрешено взрослым и детям с года жизни, в том числе вакцинированным против гриппа в случае их заболевания, а также представителям групп риска: пожилым, пациентам, страдающим хроническими заболеваниями или одновременно принимающим несколько лекарственных препаратов.

Лечение должно начинаться в первые 40 ч после появления симптомов гриппа. Прием препарата в первые 12 ч сокращает продолжительность заболевания более чем на 3 дня по сравнению с приемом через 48 ч. У детей прием осельтамивири в первые сутки заболевания сокращает длительность симптомов на 36 ч. Препарат взрослым и детям с 8 лет назначают по 75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней. Детям от 1-го года – 3-х лет осельтамивир назначают в виде суспензии. С целью профилактики достаточно приема препарата по 75 мг 1 раз в сутки [19, 20].

При использовании для профилактики осельтамивир эффективен в отношении вирусов гриппа типов А и В. После контакта с больным назначение препарата снижает вероятность заболевания на 60–90%; предсезонная профилактика приводит к сходным результатам [20]. В профилактических целях прием следует начинать в первые 2 дня после контакта с инфицированным. Для профилактики осельтамивир назначают детям старше 1 года, подросткам старше 12 лет и взрослым, относящимся к группе

повышенного риска инфицирования вирусом. Данных по применению препарата у беременных женщин недостаточно, его следует назначать во время беременности или кормящим матерям, если преимущества от его применения превышают потенциальный риск для плода или грудного ребенка.

Назначение осельтамивира может приводить к развитию резистентности. Изоляты вируса гриппа типа А при снижении чувствительности к осельтамивиру были исследованы в культуре *in vitro*, с увеличением дозы осельтамивира карбоксилата. Генетический анализ показал, что снижение чувствительности к осельтамивиру связано с мутациями и изменением аминокислот нейраминидазы и гемагглютинаина. В частности, наблюдались мутации I222T и H274Y нейраминидазы N1 вируса гриппа типа А и I222T и R292K нейраминидазы N2 вируса гриппа типа А. Для нейраминидазы N9 вируса гриппа типа А у птиц были типичны мутации E119V, R292K и R305Q; для гемагглютинаина вируса гриппа типа А H3N2 – мутации A28T и R124M, для гемагглютинаина реассортантного вируса (геном состоит из генома вируса человека и птиц) человека/птиц H1N9 – мутация H154Q [21].

Осельтамивир получили более 40 млн пациентов в 80 странах мира: в США, Японии, Канаде, Австралии, Швейцарии, странах Европы и Латинской Америки. Длительность симптомов гриппа, таких как кашель, миалгия, головные боли и лихорадка, после лечения осельтамивиром уменьшается по сравнению с плацебо на 40% (10). Частота осложнений у больных гриппом при лечении осельтамивиром снижается на 50% по сравнению с плацебо.

Занамивир – противовирусный препарат, высокоселективный ингибитор нейраминидазы (поверхностного фермента вируса гриппа), действие направлено против вирусов гриппа типов А и В. Вирусная нейраминидаза обеспечивает высвобождение вирусных частиц из инфицированной клетки, ускоряет проникновение вируса через слизистые и инфицирование клеток дыхательных путей. Активность занамивира показана *in vitro* и *in vivo* и направлена против всех 9 подтипов нейраминидаз вирусов гриппа. Развития резистентности к занамивиру не зарегистрировано. Препарат выпускается в виде порошка для ингаляций через дискхалер, биодоступность низкая (в среднем 2%). Показания – лечение и профилактика гриппа типов А и В у детей старше 5 лет и у взрослых. При лечении гриппа типов А и В взрослым и детям старше 5 лет рекомендуется назначать по 2 ингаляции (2 × 5 мг) 2 раза в день (суточная доза: 20 мг для взрослых, 10 мг для детей) в течение 5 дней. Для профилактики – по 2 ингаляции (2 × 5 мг) 1 раз в день (суточная доза 10 мг) в течение 10 дней, курс может быть продлен до месяца при опасности инфицирования. Для профилактики гриппа занамивир эффективен у детей старше 5 лет и у 67–79% взрослых, что достоверно по сравнению с плацебо.

Аллергические реакции: в редких случаях отек лица и гортани, бронхоспазм, затруднение дыхания, высыпания, крапивница. В постмаркетинговых исследованиях (преимущественно с участием детей, Япония) отмечались судорожные припадки, делирий, галлюцинации и девиантное поведение у пациентов, инфицированных вирусом гриппа и принимающих занамивир. Явления наблюдались на ранних стадиях заболевания, часто имели внезапное начало и быстрое наступление исхода. Причинно-следственная связь между приемом занамивира и вышеуказанными явлениями не была доказана [21].

Благодаря химической структуре занамивира резистентность к нему развивается в меньшей степени, чем к осельтамивиру [21, 22].

АМИЗОН®

Всегда на страже Вашего здоровья



ПРОТИВОВИРУСНОЕ
ДЕЙСТВИЕ



ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ
ДЕЙСТВИЕ



ЖАРОПНИЖАЮЩЕЕ
ДЕЙСТВИЕ

Современный противовирусный препарат
с комплексным действием

НЕ ИМЕЕТ АНАЛОГОВ



Реклама

Представительство ПАО «Фармак» в России:
121357, Москва, ул. Верейская, д. 29, стр. 15А, этаж 5, офис 44.
Телефон: +7 (495) 269-08-14.
Адрес в Интернете: www.farmak.com.ru

Фармак
Мы для Вас
и Вашего здоровья

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ
СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ЗА БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ ОБРАТИТЕСЬ
К ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Перамивир – ингибитор нейраминидазы, новый препарат компании BioCryst, разрешен к применению в Японии и Южной Корее, в России не зарегистрирован. В плацебо-контролируемых исследованиях с участием 427 взрослых пациентов 1 доза перамивира (300 мг) вводилась внутримышечно в течение первых 48 ч появления симптомов гриппа. Затем 14 дней пациенты вели записи о своем самочувствии. Как показали результаты испытаний, длительность острого периода гриппа уменьшалась на 22 ч (у получивших 1 дозу перамивира симптомы заболевания проходили через 113,2 ч, у получивших плацебо – через 134,8 ч). Отмечено существенное снижение выделения вируса от больного в первые 2 сут после введения препарата [23].

Американский Центр по контролю и предотвращению заболеваний (CDC) в Атланте представил рекомендации по профилактике и лечению гриппа. Для проведения профилактики рекомендована вакцинация, произведено изменение состава вакцин, направленное против H1N1 (с учетом «свиного» гриппа). Для лечения гриппа типов А и В рекомендованы ингибиторы нейраминидазы: осельтамивир, занамивир и перамивир. Лечение нужно начинать не позднее 48 ч от начала заболевания. Осельтамивир разрешен к применению Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA), США, для лечения заболевших гриппом детей в возрасте от 2 нед., беременных; CDC рекомендует также лечить детей младше 2 нед. Занамивир рекомендован для лечения гриппа начиная с возраста 7 лет. Внутривенный препарат перамивир разрешен к применению с возраста 18 лет. Особое внимание необходимо уделить группе риска (дети в возрасте младше 2-х лет, пожилые старше 65 лет, пациенты с хроническими заболеваниями, включая бронхиальную астму, сердечно-сосудистые заболевания, болезни почек и печени, диабет, болезни крови, болезни нервной системы, ВИЧ-инфицированные, беременные), а также пациентам до 19 лет, длительно получающим ацетилсалициловую кислоту, и лицам с ожирением. При выявлении резистентности к осельтамивиру и перамивиру рекомендуют введение занамивира внутривенно. Учитывая, что к амантадину и римантадину выявлен высокий уровень резистентности вируса гриппа типа А, CDC не рекомендует данные препараты к применению [24].

Представляет интерес препарат Амизон (энисамиума йодид): действующее вещество является производным изоникотиновой кислоты (N-метил-4-бензил карбамидо-пиридиния йодид), обладает противовирусным действием, ингибирует проникновение вируса через мембраны клеток, индуцирует синтез интерферона, лизоцима.

Препарат назначают в острый период респираторной инфекции по 0,5 г 3 раза в день (до 2 г в сутки) после еды в течение 5–7 дней. В России препарат разрешен к применению с 18 лет, однако сейчас проводятся многоцентровые рандомизированные плацебо-контролируемые

клинические исследования для расширения возрастных групп и показаний: 1 – дети с 2 до 12 лет, 2 – подростки с 12 до 18 лет, 3 – взрослые, профилактика гриппа и ОРВИ.

Побочные действия: ощущение горького вкуса во рту, возможно развитие отека слизистой ротовой полости, что не требует отмены препарата. Горький вкус во рту может быть связан с наличием йода в составе Амизона и возможностью выделения небольших количеств препарата со слюной; эти ощущения проходят самостоятельно и не требуют специальной терапии.

Противопоказания: беременность, возраст до 18 лет, период лактации, непереносимость компонентов препарата, йода, недостаточность лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Показана чувствительность вируса гриппа типа А к Амизону, который в культуре *in vitro* 100-кратно угнетает репликацию подтипов вируса (H1N1, H1N1pdm09 и H3N2). Добавление Амизона в течение первых 4 ч после инфицирования приводит к снижению титра вируса более чем в 100 раз, т. е. препарат действует на начальных этапах синтеза вирусных частиц. Амизон угнетает синтез респираторно-синцитиального вируса в культуре NHBE, снижая титр вируса более чем в 100 раз, что коррелирует со снижением уровня вирусной РНК. Получены данные об активности Амизона против аденовирусов и коронавирусов. Поглощение Амизона дифференцированными нормальными бронхоэпителиальными клетками человека *in vitro* в культуре NHBE (normal human bronchial epithelial cells) было довольно высоким. Клетки культуры были инкубированы с вирусом гриппа типа А и осельтамивиrom (контроль) или Амизоном. Амизон снижал синтез подтипов вирусов гриппа типа А, включая H1N1, имевшего мутацию H275YNA (осельтамивир-резистентный вирус). Полной блокировки синтеза вирусных частиц не наблюдалось. Противовирусный эффект Амизона выражен при низких дозах, в первые 8 ч после инфицирования культуры. Увеличение дозы Амизона не приводит к усилению эффекта [25].

Первые упоминания об Амизоне появились в 1998 г. [26]. Показан анальгезирующий, жаропонижающий, антиоксидантный эффект препарата. По противовоспалительной активности Амизон превосходит ибупрофен и не оказывает раздражающего действия на слизистую желудочно-кишечного тракта, что позволяет назначать препарат при сочетанной патологии желудка [27]. Амизон обладает антиэкссудативным действием, что позволяет уменьшить отек тканей и выраженность сосудистых воспалительных реакций за счет стабилизации мембран клеток и лизосом, торможения дегрануляции базофилов и тучных клеток и снижения выброса и регуляции медиаторов воспаления [28]. При приеме Амизона максимальная концентрация в крови достигается через 2,5 ч, период полувыведения – 14 ч, 90–95% его метаболитов выводятся с мочой [29].

Таблица 1. Динамика уровня циркулирующих ИФН разных типов в сыворотке крови в исследуемых группах

| Визит | Группа | ИФН-α (норма 30–50 пкг/мл) | | | | ИФН-γ (норма 30–50 пкг/мл) | | | |
|-------|---------|----------------------------|--------|-----------------|---------|----------------------------|--------|-----------------|---------|
| | | среднее | p | ошибка среднего | медиана | среднее | p | ошибка среднего | медиана |
| V1 | плацебо | 22,541 | 0,941 | 1,676 | 22,5 | 33,008 | 0,943 | 1,280 | 31,8 |
| | Амизон | 22,290 | | 1,264 | 23,7 | | | 33,168 | 0,912 |
| V3 | плацебо | 31,768* | <0,001 | 1,345 | 30,75* | 30,478* | <0,001 | 0,694 | 30,45* |
| | Амизон | 37,563* | | 1,308 | 37,4* | | | 44,670* | 0,765 |
| V4 | плацебо | 29,388* | 0,625 | 1,592 | 30,6* | 30,393* | <0,001 | 0,892 | 30,9* |
| | Амизон | 30,072* | | 1,123 | 30,55* | | | 41,313* | 0,770 |

Примечание: p – уровень значимости между группами; * различия показателей статистически значимы по отношению к визиту V1 (выявлены при помощи ковариационного анализа)

Таблица 2. Симптоматическая терапия при респираторных инфекциях

| Название препарата | Механизм действия, эф­фекты | Дозы, противопоказания |
|---|--|---|
| Парацетамол | Ингибирует синтез простаглан­динов, снижает возбудимость центра терморегуляции гипоталамуса, болеутоляющее, жаропонижающее | Взрослым и детям старше 12 лет по 0,2–0,5 г до 3-х раз в сутки – 5–7 дней; детям до 12 лет – 150–250 мг; до 5 лет – 100–150 мг; 6–12 мес. – 25–50 мг в сутки. Назначать в таблетках или сиропе |
| Комбинированный препарат, содержащий кофеина 30 мг, парацетамола 500 мг, фенилэфрина гидрохлорида 10 мг, хлорфенамина малеата 2 мг | Ингибирует синтез простаглан­динов, снижает возбудимость центра терморегуляции гипоталамуса, болеутоляющее, жаропонижающее, противовоспалительное, антиаллергическое, деконгестивное | Взрослым и детям старше 15 лет по 1 табл. 3–4 раза в сут. Противопоказания – детский возраст, беременность, кормление грудью |
| Комбинированный препарат, содержащий в 1 пакетике: кофеина 30 мг, парацетамола 750 мг, фенилэфрина гидрохлорида 10 мг, фенирамина малеата 20 мг | Болеутоляющее, жаропонижающее, противовоспалительное, антиаллергическое, деконгестивное | Таблетки-саше (растворить), в острый период несколько раз в день. Противопоказания: беременность, возраст до 15 лет |
| Комбинированный препарат, порошок или шипучие таблетки. 1 таблетка содержит парацетамола 500 мг, аскорбиновой кислоты 200 мг, хлорфенамина малеата 10 мг. В 1 таблетке для детей – парацетамола 250 мг, аскорбиновой кислоты 50 мг, хлорфенамина малеата 3 мг | Болеутоляющее, жаропонижающее, противовоспалительное, антиаллергическое, ангиопротективное | 3–5 лет – 0,5 табл. 2 раза в сутки, 5–10 лет – 1 табл. 2 раза в сутки, 10–15 лет – 1 табл. 2–3 раза, старше 15 лет – 1 табл. 2–3 раза в сутки, 3–5 дней. Противопоказания: возраст до 3-х лет, беременность, кормление грудью |
| Комбинированный препарат, порошок. В 1 пакетике: ацетаминофена 650 мг, фенилэфрина гидрохлорида 10 мг, хлорфенирамина малеата 4 мг); в 1 таблетке: каждого вещества в 2 раза меньше | Сложного действия | Взрослым и детям старше 12 лет по 1 пакету через 4 ч (4 пак./сут) 3 дня, растворить в стакане горячей воды. Доза в таблетках – по 1 табл. каждые 4 ч, максимально 8 табл./сут |
| Комбинированный препарат. 1 капсула содержит хлорфенамина малеата 8 мг; парацетамола 200 мг; фенилэфрина гидрохлорида 25 мг. 5 мл суспензии содержит хлорфенамина малеата 2 мг, парацетамола 125 мг, фенилэфрина гидрохлорида 5 мг | Жаропонижающее, обезболивающее, антигистаминное | Взрослым и детям старше 12 лет – по 1 капсуле каждые 12 ч 1–3 дня; суспензия для взрослых и детей старше 12 лет – по 10 мл (2 ч. ложки) 3–4 раза в день, для детей 6–12 лет – по 5 мл (1 ч. ложка) 3–4 раза в день. Противопоказания: беременность, лактация, возраст до 12 лет |
| Комбинированный препарат, содержащий парацетамола 500 мг, кофеина 30 мг, фенилэфрина гидрохлорида 10 мг, хлорфенирамина малеата 2 мг | Жаропонижающее, обезболивающее, деконгестивное | Взрослым и детям старше 12 лет – по 1–2 табл. каждые 4–6 ч; детям 6–12 лет – по 1 табл. не более 5 дней. Противопоказания: возраст до 6 лет, беременность, кормление грудью. Не сочетается с ингибиторами моноаминоксидазы, антидепрессантами, β-блокаторами |
| Ибупрофен 200 мг | Ингибирует синтез простаглан­динов, блокирует циклооксигеназу, болеутоляющее, жаропонижающее, противовоспалительное | Взрослым и детям старше 12 лет – по 200–400 мг 3–4 раза в сутки, максимально 1200 мг (растворить). Детям 6–12 лет (с массой более 20 кг) – по 1 табл. не более 4-х раз в день. Противопоказания: беременность, кормление грудью |
| Ибупрофен для детей (суппозитории ректально, 60 мг; суспензия 20 мг/мл) | | Разовая доза – 5–10 мг/кг массы, 3–4 раза в сутки. Максимальная суточная доза – не более 30 мг/кг в сутки. Детям в возрасте 3–9 мес (5,5–8,0 кг) – по 1 супп. (60 мг) 3 раза в течение 24 ч через 6–8 ч, не более 180 мг/сут; от 9 мес до 2 лет (8,0–12,5 кг) – по 1 супп. (60 мг) 4 раза в течение 24 ч через 6 ч, но не более 240 мг/сут. Суспензия – 3–6 мес. – по 2,5 мл 3 раза в сутки (не более 150 мг/сут); 6–12 мес. – по 2,5 мл 3–4 раза в сутки (не более 200 мг/сут); 1–3 года – по 5 мл 3 раза в сутки (не более 300 мг/сут); 4–6 лет – по 7,5 мл 3 раза в сутки (не более 450 мг/сут); 7–9 лет – по 10 мл 3 раза в сутки (не более 600 мг/сут); 10–2 лет – по 15 мл 3 раза в сутки (не более 900 мг/сут) |
| Амизон | Анальгезирующее, жаропонижающее, антиоксидантное | По 0,5 г 3 раза в день (до 2 г в сутки) после еды, в течение 5–7 дней |

В различных исследованиях отмечена интерферонотропная активность препарата, не уступающая тилорону. Уровень ИФН- α и ИФН- γ повышаются в 2–3 раза после приема Амизона. Введение здоровым мышам Амизона приводило к активации экспрессии генов цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-12. У пациентов с ОРВИ при назначении Амизона на 7-й день приема отмечалось повышение продукции ИФН- α и ИФН- γ по сравнению с исходным уровнем и группой, получавшей плацебо (табл. 1) [29].

У больных ОРВИ, включая грипп, назначение Амизона ускоряло исчезновение симптомов острого периода. Нормализацию температуры тела к 3-му дню лечения отмечали 73% пациентов, получавших Амизон в ходе клинического исследования, проведенного ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России. Продолжительность лихорадки сокращалась в среднем на 1,1 дня. Улучшение самочувствия в группах, получавших Амизон и плацебо, было у 43,3 и 15% пациентов соответственно. На 7-й день приема Амизона почти все пациенты (59 человек из 60) отметили исчезновение симптомов. В группе, получавшей плацебо, в это время 37,5% пациентов испытывали недомогание и снижение активности [30].

По данным А.Ф. Фролова и соавт., Амизон может быть использован для профилактики гриппа и ОРВИ в период сезонного подъема заболеваемости. На ряде промышленных предприятий, в школах-интернатах, воинских частях Амизон получали 1869 взрослых и 625 детей и подростков в возрасте от 7 до 16 лет. Отмечено снижение заболеваемости ОРВИ в 3–6 раз по сравнению с контрольными группами. При возникновении ОРВИ инфекция протекала менее тяжело и отмечалось снижение осложнений (пневмонии, бронхиты, гаймориты). 323 взрослых и 116 подростков (военнослужащие и учащиеся воинского лица-интерната) получали для профилактики гриппа и ОРВИ Амизон и аскорбиновую кислоту. Группа контроля (384 взрослых и 105 подростков) получала бендазол и аскорбиновую кислоту. Уровень заболеваемости был достоверно ниже у получавших Амизон взрослых в $3,6 \pm 0,2$ раза, подростков – в $4,2 \pm 0,15$ раза ($p < 0,001$) [18, 19].

Повышение уровня ИФН- α отмечено в 3–4 раза при его исходном снижении и сохраняется в течение 2,0–2,5 мес. При контакте с больным гриппом или ОРВИ родственниками или при профессиональных контактах (врачи, медсестры) рекомендован прием Амизона взрослым по 0,25 г 3 раза в сутки в течение 3–5 дней, затем по 0,25 г в день на протяжении периода контактов. Аналогичные исследования были проведены в целях профилактики ОРВИ у детей [28].

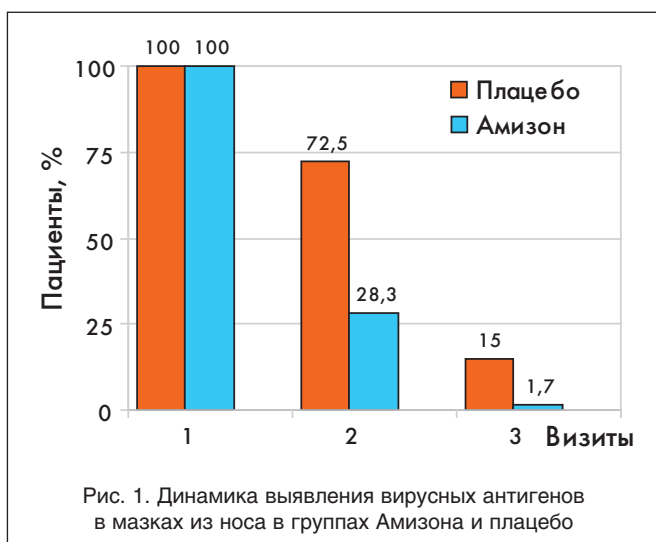


Рис. 1. Динамика выявления вирусных антигенов в мазках из носа в группах Амизона и плацебо

Профилактический прием Амизона проводили в осенне-зимний период члены 69 врачебных семей (272 человека, включая 205 взрослых и 67 детей и подростков). За 6 мес. наблюдения только у 4-х человек из них были зарегистрированы ОРВИ, тяжелого течения и осложнений не было отмечено. 65 человек в этих же семьях не принимали Амизон по разным причинам (возраст до 6 лет, аллергия к йоду). В этой группе грипп или ОРВИ возникли у 28 (43,1%), в том числе у 12 детей в возрасте до 6 лет. За 6 мес. наблюдения у 4-х детей зарегистрировано 2 эпизода и у 3-х детей – 3 повторных эпизода ОРВИ. Ангины отмечены у 8 человек, 6 человек из них были госпитализированы. В 28 семьях были зарегистрированы больные гриппом или ОРВИ, при этом остальные члены семей, принимавшие в этот период Амизон (85 человек, в том числе дети), не заболели. В двух из 28 семей лица, не получавшие Амизон (дети 4-х лет и 4,5 года) и контактировавшие с источником инфекции, заболели гриппом [28].

По данным клинического исследования, проведенного ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, использование препарата Амизон способствует статистически значимому сокращению продолжительности выделения вирусных антигенов из носовых смывов. Для оценки эффективности терапии препаратом Амизон был проведен иммунофлюоресцентный анализ – так, на 3-й день от начала терапии вирусные антигены определялись только в 28,3% случаев в группе пациентов, принимавших Амизон, и в 72,5% случаев в группе пациентов, получавших плацебо (рис. 1). Это говорит о том, что Амизон не только оказывает противовирусный эффект, но и позволяет не заражать окружающих [29].

Симптоматическая терапия в острый период ОРВИ включает жаропонижающие, деконгестивные, противовоспалительные и анальгезирующие препараты. Часто один препарат обладает сочетанным действием (табл. 2).

Назначение симптоматической терапии облегчает состояние пациента в острый период ОРВИ. Опубликованы данные о том, что назначение парацетамола беременным женщинам повышает риск развития бронхиальной астмы у 5% детей в дальнейшем в возрасте 3-х лет [31].

Таким образом, лечение и профилактика ОРВИ представляют комплекс методов и лекарственных препаратов, направленный на снижение частоты осложнений и смертельных исходов. Комплексное лечение может включать: противовирусные препараты (осельтамивир, занамивир, римантадин и др.); препараты, обладающие противовирусным и интерферонотропным эффектом (Амизон) и симптоматическую терапию (парацетамол, ибупрофен, комбинированные препараты). Амизон оказывает анальгезирующий, жаропонижающий, антиоксидантный эффекты, что позволяет уменьшить длительность острого периода ОРВИ и назначение других лекарственных препаратов.

Литература

1. Media coverage and hospital notifications: Correlation analysis and optimal media impact duration to manage a pandemic // *Journal of Theoretical Biology*. 2016. doi:10.1016/j.jtbi.2015.11.002 2.
 2. www.univadis.ru. Раздел «Новости медицины». 29. янв. 2016 г.
 3. Palach A.M. Tens years experience with a subunit influenza vaccine // *Europ. J. of Clin. Research*. 1992. Vol. 3 P. 117–138.
 4. Uphoff H., Cohen J.M., Fleming D., Noone A. Harmonisation of national influenza surveillance morbidity data from EISS: a simple index. // *Euro Surveill*. 2003 Jul. Vol. 8 (7). P. 156–64.
 5. Aymard M. Hospices Civils de Lyon, France. Presentation at a symposium entitled. Meeting the challenge of influenza., *European Respiratory Society 1998 Annual Congress, Geneva, Switzerland*.
 6. Collier L. et al. *Orthomyxoviruses and influenza*. Human Virology (2nd ed). Oxford: Oxford University Press, 2000. P. 85.
 7. www.gripp.ru. Раздел «Новости медицины». 28 июля 2009 г.
- Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Алкогольный гепатит: современные алгоритмы диагностики и лечения

К.м.н. **О.И. Костюкевич**

ГОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Для цитирования. Костюкевич О.И. Алкогольный гепатит: современные алгоритмы диагностики и лечения // РМЖ. 2016. № 3. С. 177–182.

*Болезнь лучше предотвратить, чем лечить
(Гиппократ)*

Проблема алкогольного поражения печени (ПП) по-прежнему не утрачивает своей актуальности. Потребление алкоголя повсеместно остается на крайне высоком уровне. По последним данным, в нашей стране среднегодовое потребление этанола составляет 15,7 л на душу населения. Алкоголь является основной причиной ПП и вносит существенный вклад в генез общей заболеваемости и смертности [1].

Алкогольная болезнь печени (АБП) включает в себя целый спектр патологий, начиная от жирового гепатоза и завершая циррозом печени. Своевременная диагностика АБП крайне важна в клинической практике, т. к. ранняя абстиненция может существенно замедлить прогрессирование фиброза и развитие серьезных осложнений, а в некоторых случаях привести к выздоровлению. В то же время практикующему врачу хорошо известно, что сбор алкогольного анамнеза порой превращается в настоящий медицинский детектив. Во многих случаях пациенты либо приуменьшают, либо вовсе отрицают употребление алкоголя, направляя «следствие» по ложному следу. А иногда сами мы, из «жалости» к пациенту, при формулировке диагноза термин «алкогольный» подменяем на «пищевой» или «криптогенный», вводя в заблуждение коллег. Сейчас существует довольно большой спектр объективных и лабораторных маркеров хронической алкогольной интоксикации (ХАИ), специальные анкеты и шкалы, позволяющие оценить истинный вклад алкоголя в генез ПП и повреждения других органов. Внедрение их в клиническую практику позволяет гораздо шире использовать в диагнозе определение «алкогольный», даже при исходном отрицании пациентом факта злоупотребления спиртными напитками.

Золотым стандартом диагностики АБП по-прежнему остается биопсия печени, хотя в реальной практике мы прибегаем к ней в крайних случаях сомнительного диагноза или для оценки степени фиброза. Сегодня все шире используются неинвазивные методики, такие как эластография и различные биохимические тесты.

Формы АБП

Алкогольное ПП имеет три последовательно сменяющиеся друг друга стадии-формы.

1. **Стеатоз** (жировой гепатоз) – присутствует в той или иной степени у 90% злоупотребляющих алкоголем пациентов (потребляющих этанола более 60 г/сут) и протекает, как правило, бессимптомно [2], обнаруживая себя лишь при ультразвуковом исследовании. Основной признак – гепатомегалия при нормальных трансаминазах.

2. **Алкогольный гепатит** (АГ) – стадия накопления цитокинов, повреждения мембран гепатоцитов при продолжительном употреблении алкоголя. Морфологически эта стадия характеризуется воспалительной инфильтрацией, дистрофией гепатоцитов, наличием алкогольного гиалина (тельца Мэллори),

коллагенозом пространства Диссе, реже – наличием ступенчатых некрозов.

Различают острый и хронический АГ.

- Острый АГ нередко развивается после длительно-го употребления высоких доз этанола, может развиваться на любой стадии АБП – и на фоне стеатоза, и на фоне уже имеющегося цирроза печени, что значительно ухудшает прогноз. Тяжелый АГ характеризуется крайне высокой смертностью, достигающей 50%.

- Хронический АГ диагностируется у пациентов с нерезко выраженным цитолитическим и иммуновоспалительным синдромом, при отсутствии признаков цирротической трансформации.

3. **Цирроз печени** – развивается при длительном (более 10 лет) употреблении «опасных» доз алкоголя (в пересчете на этанол: 60–80 г/сут для мужчин и 20 г/сут для женщин) в 20–40% случаев [3].

Показано, что на чувствительность к гепатотоксическому действию этанола влияет целый ряд факторов и АБП развивается далеко не у всех «хронически злоупотребляющих» пациентов.

Факторы риска АБП:

- высокие дозы этанола;
- генетическая предрасположенность;
- женский пол;
- применение препаратов, метаболизирующихся в печени;
- вирусные гепатиты;
- дефицит веса или ожирение.

Высокие дозы этанола. Отличительной особенностью алкогольных ПП является высокая дозозависимость. Исследования последних лет показали, что риск развития АБП существенно возрастает при употреблении более 30 г этанола в сутки. Абсолютно гепатотоксичными считаются дозы более 120–160 г/сут. При этом ежедневное употребление даже небольших доз алкоголя более опасно, чем периодический прием высоких доз, когда печень имеет возможность регенерировать.

Генетическая предрасположенность. Известен тот факт, что разные народы отличаются степенью элиминации алкоголя по меньшей мере в 3 раза. Это объясняется генетическим полиморфизмом ферментных систем (алкогольдегидрогеназы, цитохрома P450 и альдегиддегидрогеназы).

Женский пол. Доказано, что женщины в 2 раза более чувствительны к токсическому действию алкоголя, у них чаще развивается цирроз печени. Наиболее вероятная причина таких различий связана с разной активностью желудочной фракции алкогольдегидрогеназы, что обуславливает большую нагрузку на ферментные системы печени.

Гепатотропные препараты. Необходимо помнить, что у лиц, злоупотребляющих алкоголем, многие лекарственные препараты становятся гепатотоксичными (парацетамол, ацетилсалициловая кислота, противотуберкулезные, антиретровирусные средства, противоопухолевые и психотропные препараты и др.), при этом

риск ПП повышается в несколько раз. Объясняется данный феномен конкурентным метаболизмом в печени с участием системы цитохрома P450.

Вирусные гепатиты. При сочетании хронических гепатитов с употреблением алкоголя ПП прогрессирует заметно быстрее и повышается риск развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Питание. На сегодняшний день нет сомнений, что общее недоедание или недостаточность каких-либо нутриентов в дополнение к алкогольной зависимости приводят к большему ПП. С алкоголем поступает большое количество энергии (1 г этанола дает 7 ккал), но не поступают пластические вещества, что приводит к разрушению собственных белков и усугубляет питательную недостаточность. Неполноценное питание и гепатотоксичность этанола действуют как синергисты.

Патогенетические аспекты алкогольного повреждения печени

В основе ПП лежат сразу несколько механизмов.

1. Прямое гепатотоксическое воздействие этанола.

Слабо поляризованный растворитель, этанол может растворять фосфолипиды мембран гепатоцитов и митохондрий. Именно повреждение митохондрий лежит в основе жировой дистрофии печени, т. к. последние теряют способность метаболизировать триглицериды.

2. Токсическое действие ацетальдегида.

Ацетальдегид является крайне токсичным субстратом для гепатоцитов. Он накапливается в гепатоцитах и приводит к разрушению плазматических мембран путем деполимеризации белков и активации продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Кроме того, ацетальдегид активирует клетки, что приводит к избыточной продукции коллагена. Именно этим объясняется развитие фиброза печени при ХАИ.

3. Задержка белков и воды в гепатоцитах.

Этанол подавляет секрецию из гепатоцитов вновь синтезированных белков, что приводит к накоплению белка, а вслед за этим и воды, – это ведет, наряду с жировой дистрофией, к развитию гепатомегалии.

4. Иммунное ПП.

Именно иммунными механизмами можно объяснить случаи прогрессирования АБП, несмотря на прекращение употребления алкоголя.

Клиническая картина АГ

Различают 4 основные клинические формы АГ: латентную, желтушную, холестатическую и фульминантную.

1. Латентная форма не дает самостоятельной клинической картины и диагностируется по умеренному повышению трансаминаз у злоупотребляющего алкоголем пациента. Могут иметь место такие неспецифические жалобы, как слабость, снижение аппетита, неустойчивый стул, тупая боль в правом подреберье и т. д.

2. Желтушная форма встречается наиболее часто. У пациентов отмечаются выраженная слабость, анорексия, тупая боль в правом подреберье, тошнота, рвота, диарея, похудание, желтуха, у половины больных наблюдается лихорадка.

3. Хolestатическая форма характеризуется значительным повышением гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы (ЩФ), сопровождается мучительным кожным зудом. Довольно редко, уже на стадии гепатита могут проявляться признаки транзиторной портальной гипертензии с развитием асцита.

4. Фульминантный (тяжелый) острый АГ характеризуется нарастающей энцефалопатией, выраженной желтухой, отечно-асцитическим и геморрагическим

синдромами. Риск развития фульминантного АГ возникает при одновременном приеме гепатотоксичных лекарств (например, парацетамол). Характерен нейтрофильный лейкоцитоз до $15\text{--}25 \times 10^9/\text{л}$, повышение СОЭ до 30–50 мм/ч. Билирубин повышается преимущественно за счет прямой фракции. Уровень трансаминаз повышается в 5–10 раз. Возрастает активность ГГТП и ЩФ, повышена концентрация иммуноглобулина А (IgA).

Диагностика АГ

Диагностика АГ складывается из 4-х этапов:

- 1) верификация ПП (факт гепатита);
- 2) подтверждение факта злоупотребления алкоголем;
- 3) оценка тяжести гепатита и прогноз;
- 4) оценка степени фиброза.

Оценка состояния печени включает в себя определение структурных (УЗИ, КТ и МРТ брюшной полости, биопсия печени) и функциональных (лабораторная диагностика, сцинтиграфия печени) изменений. Основными критериями гепатита являются гепатомегалия и повышение сывороточных трансаминаз.

При УЗИ, КТ и МРТ печени выявляется гепатомегалия различной степени выраженности, в случае транзиторной портальной гипертензии может верифицироваться асцит, спленомегалия.

Золотым стандартом диагностики АГ по-прежнему остается биопсия печени. Показаниями к биопсии печени служит необходимость дифференциальной диагностики между алкогольным и иными ПП, определения стадии АБП, выявления перивенулярного фиброза как прогностически неблагоприятного фактора перехода заболевания в цирроз у лиц, продолжающих злоупотреблять алкоголем.

На сегодняшний день точность диагноза алкогольного стеатогепатита может быть подтверждена только на основании биопсии печени (класс рекомендаций 1А).

Морфологическими признаками острого АГ являются:

- некрозы гепатоцитов;
- воспалительная инфильтрация;
- жировая и баллонная дистрофия;
- алкогольный гиалин (тельца Мэллори);
- поражение центрлобулярной области.

Для острого АГ характерны признаки острой воспалительной реакции: лейкоцитоз, ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (20–50 мм/ч), повышение С-реактивного белка.

У пациентов с АГ можно выделить следующие клинико-лабораторные синдромы:

1) синдром цитолиза – собственно отражает факт повреждения гепатоцитов. Характеризуется повышением трансаминаз: аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы. Степень повышения ферментов, как правило, коррелирует со степенью тяжести гепатита;

2) синдром холестаза – верифицируется как минимум при 3-кратном увеличении ЩФ и ГГТП;

3) желтуха – повышение билирубина преимущественно за счет прямой фракции;

4) синдром печеночно-клеточной недостаточности – прогрессирует параллельно с тяжестью заболевания, его маркерами являются снижение альбумина, протромбина, нарастающая энцефалопатия;

5) портальная гипертензия – также имеет место при остром АГ и, как правило, носит обратимый характер. Наличие стойкой портальной гипертензии свидетельствует о возможном цирротическом поражении печени.

Следующим **важнейшим этапом диагностики является** определение этиологического фактора гепатита. У всех без исключения пациентов, даже с указанием на злоупотребление алкоголем в анамнезе, обязательным является определение маркеров вирусных гепатитов и тщательный сбор лекарственного анамнеза.

Факт употребления этанола, истинные дозы алкогольных напитков часто скрываются самими пациентами, что порой направляет лечащего врача по ложному пути и приводит к постановке ложного диагноза. Знание объективных критериев ХАИ помогает не только в диагностике АБП, но и многих других соматических заболеваний.

Выявление ХАИ

I. Существуют несколько опросников, позволяющих с высокой достоверностью не только выявить факт злоупотребления алкоголем, но и учесть **вклад ХАИ в генез соматической патологии.**

| | |
|--|--|
| С | Чувствовали ли Вы когда-нибудь необходимость сократить употребление спиртных напитков? |
| А | Раздражает ли Вас, когда окружающие критикуют употребление Вами спиртных напитков? |
| G | Ощущаете ли Вы чувство вины после приема алкоголя? |
| Е | Употребляете ли Вы алкоголь по утрам для устранения похмелья? |
| Положительные ответы на 2 и более вопросов указывают на скрытое пристрастие к алкоголю | |

1. Опросник CAGE (Cut down, Annoyed, Guilty, Eye-opener) – состоит всего из 4-х вопросов (табл. 1).

2. Опросник AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) – имеет международную стандартизацию, состоит из 10 вопросов (табл. 2).

II. К **объективным критериям ХАИ** относят так называемые «алкогольные стигмы»: расширение сосудов лица и носа, инъекция склер, гипертрофия околушных желез, атрофия мышц плечевого пояса, яркие телеангиозктазии, гинекомастия, контрактура Дюпюитрена, атрофия яичек.

1. Большой чувствительностью для выявления ХАИ обладает анкета ПАС (определения выраженности постинтоксикационного алкогольного синдрома), которая включает 35 вопросов (табл. 3). Положительные ответы на 15 и более вопросов позволяют предположить высокую вероятность систематического употребления небезопасных доз алкогольсодержащих напитков [4].

2. С целью выявления физикальных признаков ХАИ используется «Сетка LeGo» [4] (табл. 4).

III. **Лабораторные признаки ХАИ.** Для алкогольного гепатита характерно превышение активности АСТ над АЛТ в 1,5–2,0 раза (коэффициент де-Ритиса), повышение ГГТП. Высокой чувствительностью и специфичностью обладает тест на определение углеводдефицитного (десиализированного) трансферрина сыворотки крови — соединения трансферрина с ацетальдегидом, приводящего к накоплению железа в печени и ацетальдегид-модифицированного гемоглобина (табл. 5).

| Вопросы | Количество баллов | | | | |
|--|-------------------|----------------------------|------------------|----------------------|-----------------------------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 1. Как часто Вы употребляете алкогольные напитки? | Никогда | Раз в месяц или реже | 2–4 раза в месяц | 2–3 раза в неделю | 4 раза в неделю или чаще |
| 2. Сколько алкогольных напитков Вы употребляете в обычный день, когда вы пьете? | 1 или 2 | 3 или 4 | 5 или 6 | 7 или 9 | 10 или больше |
| 3. Как часто Вы выпиваете 5 или более стандартных доз алкогольных напитков за один раз? | Никогда | Реже чем раз в месяц | Ежемесячно | Еженедельно | Каждый день или почти каждый день |
| 4. Как часто за последний год Вы не могли остановиться после того, как начали употреблять алкоголь? | Никогда | Реже чем раз в месяц | Ежемесячно | Еженедельно | Каждый день или почти каждый день |
| 5. Как часто за последний год Вы не смогли сделать того, что было запланировано, по причине употребления алкоголя? | Никогда | Реже чем раз в месяц | Ежемесячно | Еженедельно | Каждый день или почти каждый день |
| 6. Как часто за последний год Вам было нужно выпить с утра, чтобы прийти в себя после того, как Вы накануне употребляли алкоголь? | Никогда | Реже чем раз в месяц | Ежемесячно | Еженедельно | Каждый день или почти каждый день |
| 7. Как часто за последний год Вы чувствовали вину или раскаяние после употребления алкоголя? | Никогда | Реже, чем раз в месяц | Ежемесячно | Еженедельно | Каждый день или почти каждый день |
| 8. Как часто за последний год Вы не могли вспомнить то, что было накануне, по причине употребления алкоголя? | Никогда | Реже, чем раз в месяц | Ежемесячно | Еженедельно | Каждый день или почти каждый день |
| 9. Получали ли Вы или кто-то другой травмы в результате того, что Вы употребили алкоголь? | Нет | Да, но не за последний год | | Да, за последний год | |
| 10. Был ли кто-нибудь из ваших родственников, друзей, врачей, или других работников здравоохранения обеспокоен тем, что Вы употребляли алкоголь, или предлагал вам «завязать»? | Нет | Да, но не за последний год | | Да, за последний год | |
| Результат, равный 8 баллам у мужчин и 7 баллам у женщин, говорит о вероятном злоупотреблении алкоголем. Результат 13 баллов и выше указывает на серьезный риск или наличие зависимости | | | | | |

Таблица 3. Выявление ХАИ (анкета ПАС)

| Какие состояния вы испытываете после употребления алкоголя: | |
|---|---|
| 1 | Беспокойство и возбуждение |
| 2 | Бледность (холодная и влажная кожа) |
| 3 | Боль в области сердца |
| 4 | Гиперемия (чрезмерное покраснение лица) |
| 5 | Головная боль |
| 6 | Головокружение |
| 7 | Дрожание пальцев рук |
| 8 | Желание принять алкоголь |
| 9 | Желтушность кожных покровов |
| 10 | Изменение чувствительности кожи |
| 11 | Нарушение стула (понос, запор) |
| 12 | Недомогание и утомляемость |
| 13 | Нервное напряжение |
| 14 | Носовые кровотечения |
| 15 | Обморочные состояния |
| 16 | Одышка |
| 17 | Отеки на ногах |
| 18 | Отечность лица |
| 19 | Отсутствие аппетита |
| 20 | Ощущение сердцебиения |
| 21 | Перебои в работе сердца |
| 22 | Повышенное отделение слюны |
| 23 | Потребность закурить |
| 24 | Потребность принять лекарство |
| 25 | Провалы в памяти о событиях, происходивших накануне |
| 26 | Раздражительность и озлобление |
| 27 | Тошнота и рвота |
| 28 | Рвота кровавая |
| 29 | Снижение полового влечения |
| 30 | Сухость во рту |
| 31 | Сыпь на коже |
| 32 | Чрезмерный аппетит |
| 33 | Чрезмерная жажда |
| 34 | Чрезмерная потливость (ночные поты) |
| 35 | Шатающаяся походка |

Таблица 4. Физикальные признаки ХАИ («Сетка LeGo»)

| | |
|----|---|
| 1 | Ожирение |
| 2 | Дефицит массы тела |
| 3 | Транзиторная артериальная гипертензия |
| 4 | Тремор |
| 5 | Полинейропатия |
| 6 | Мышечная атрофия |
| 7 | Гипергидроз |
| 8 | Гинекомастия |
| 9 | Увеличение околоушных желез |
| 10 | Обложенный язык |
| 11 | Наличие татуировки |
| 12 | Контрактура Дюпюитрена |
| 13 | Венозное полнокровие конъюнктивы |
| 14 | Гиперемия лица с расширением сети кожных капилляров |
| 15 | Гепатомегалия |
| 16 | Телеангиэктазии |
| 17 | Пальмарная эритема |
| 18 | Следы травм, ожогов, костных переломов, отморожений |

Оценка степени тяжести и прогностические критерии АГ

Для оценки степени тяжести АГ и прогноза используют различные шкалы. Наибольшей популярностью пользуются следующие (табл. 6):

1. Индекс Маддрей, или дискриминантная функция (mDF) [5]. Показатель более 32 свидетельствует о тяжелом течении АГ и характеризуется высоким риском летального исхода в текущую госпитализацию (>50%).

2. Шкала MELD (Model for End-Stage Liver Disease), первоначально разработанная для определения очередности трансплантации печени.

3. Шкала Глазго оценки тяжести АГ (Glasgow alcoholic hepatitis score – GAHS). При значениях более 9 баллов к 28-му дню выживают 46% [6].

4. Шкала Лилль используется, как правило, для оценки целесообразности продолжения лечения корти-

Таблица 5. Лабораторные признаки ХАИ

| № п/п | Признак | Частота выявления |
|-------|---|-------------------|
| 1 | Макроцитарная анемия | 50% |
| 2 | АСТ>АЛТ (в 1,5–2,0 раза) | 66% |
| 3 | Повышение ЩФ | 25% |
| 4 | Повышение ГГТП | 70–80% |
| 5 | Повышение холестерина и триглицеридов | 70–80% |
| 6 | Повышение IgA | 60–70% |
| 7 | Повышение сывороточного железа | 60–70% |
| 8 | Углеводо-дефицитный трансферрин | 70–90% |
| 9 | Ацетальдегидмодифицированный гемоглобин | 70–80% |

Таблица 6. Прогностические шкалы при АГ

| Индекс | Расчет | Критерий тяжелого гепатита | |
|---------------------|---|----------------------------|---|
| Индекс Маддрей | 4,6 (ПВ пациента – ПВ контроля) + билирубин (мг/дл) | >32 | |
| Шкала MELD | 11,2 ln (МНО) + 9,6 ln (креатинин, мг/дл) + 3,8 ln (билирубин, мг/дл) + 6,4 | >21 | |
| Шкала Глазго (GAHS) | Показатели, баллы | 1 2 3 | 9 |
| | Возраст, лет | <50 50 – | |
| | Лейкоциты, 10 ⁹ | <15 15 – | |
| | Мочевина, ммоль/л | <5 5 – | |
| | ПВ пациента/ПВ контроля | <1,5 1,5–2,0 2 | |
| | Билирубин, мг/дл | <7,3 7,3–14,6 >14,6 | |
| Шкала Лилль | 3,19–0,101 возраст (в годах) + 0,147 альбумин, 1-й день (г/л) + 0,0165 (билирубин в 1-й день – билирубин на 7-й день ГКС-терапии (мкмоль) + 0,206 (наличие почечной недостаточности – 0 или 1) + 0,0065 билирубин в 1-й день (мкмоль) + 0,0096 ПВ (с) | 0,45 | |

Примечание. ПВ – протромбиновое время, ln – натуральный логарифм, МНО – международное нормализованное отношение, ГКС – глюкокортикостероиды

костероидами, т. к. при расчете используются лабораторные показатели до начала и через неделю терапии. При значении менее 0,45 выживаемость больных в течение 6 мес. составляет в среднем 25%.

Оценка степени фиброза

Выделяют инвазивные (биопсия печени) и неинвазивные методики: фибротест (определение сывороточных маркеров фиброза) и фиброскан, которые обладают довольно высокой чувствительностью и специфичностью.

Лечение АГ

Выбор лечебной тактики лечения АГ зависит, прежде всего, от степени тяжести заболевания. Поэтому перед началом терапии необходимо провести оценку тяжести и прогноза гепатита (индекс Маддрея).

Рациональные подходы к лечению АГ:

- 1) отказ от алкоголя;
- 2) нутритивная поддержка;
- 3) тщательный подбор кандидатов для короткого курса кортикостероидов;
- 4) назначение пентоксифиллина при невозможности приема кортикостероидов;
- 5) назначение поддерживающей терапии при легком и среднетяжелом течении АГ;
- 5) лечение осложнений АГ (портальная гипертензия, печеночная энцефалопатия, инфекционные осложнения).

Отказ от алкоголя. Обязательным условием лечения любой стадии АБП является абстиненция.

Нутритивная поддержка. Показано, что питательная недостаточность присутствует в той или иной степени у всех пациентов с АБП. В случае выраженных нару-

шений питательного статуса решается вопрос о нутритивной поддержке специализированными энтеральными питательными смесями.

Всем пациентам рекомендовано питание с суточной калорийностью 2000–3000 ккал, с содержанием белка не менее 1 г на 1 кг массы тела. Ограничение количества белка вводится только при явлениях печеночной энцефалопатии, в этом случае рекомендовано использовать аминокислоты с разветвленной цепью. Увеличение потребления белка с пищей способствует снижению катаболических процессов, нормализации иммунного статуса и непосредственно улучшению функции печени. Диета должна содержать достаточное количество витаминов (особенно группы В, фолиевой и липоевой кислот) и микроэлементов — цинка, селена. Установлено, что дефицит цинка (40% больных с АБП) значительно усиливает проявления печеночной энцефалопатии. Известно также, что алкогольдегидрогеназа — цинкозависимый фермент, следовательно при дефиците цинка ее активность снижается.

Глюкокортикостероиды

Метаанализ 13 рандомизированных исследований, проведенный Mathurin в 2002 г., показал, что терапия глюкокортикоидными препаратами достоверно улучшает выживаемость пациентов с тяжелым острым АГ.

На сегодняшний день ГКС являются препаратами первой линии терапии тяжелого АГ при индексе Маддрея более 32 (уровень доказательности 1В) [7].

Преднизолон назначается перорально 40 мг/сут сроком до 4-х нед. с последующей быстрой заменой на 5 мг/нед.; обязательное условие — нормальный уровень креатинина.



Национальный
медико-хирургический
Центр имени Н.И.Пирогова

Всероссийский Конгресс с международным участием

«ХИРУРГИЯ – XXI век:
соединяя традиции и инновации»

К 115-й годовщине 1-го Съезда хирургов России

6-8 июня 2016 года

Гостиница «Рэдиссон Славянская» (Москва, Площадь Европы, 2)

Научные направления программы

- Абдоминальная хирургия
- Грудная хирургия
- Сердечно-сосудистая хирургия
- Хирургическая онкология
- Урология
- Гинекология
- Проктология
- Травматология и ортопедия
- Миниинвазивная хирургия
- Военная хирургия
- Комбустиология
- Хирургическая инфекция
- Трансфузиология
- Анестезиология, реанимация и интенсивная терапия
- Лабораторная диагностика
- Лучевая диагностика в хирургии
- Послеоперационный уход и реабилитация
- Энтеральное и парентеральное питание
- Сестринское дело
- Дистанционные методы обучения
- Симуляционные обучающие технологии
- История хирургии

Выставка

В рамках работы Конгресса пройдет выставка производителей лекарственных препаратов, питания и медицинской техники: оборудования для операционных, аппаратуры для эндоваскулярной хирургии, хирургических инструментов, шовного материала, аппаратуры и установок для наблюдения за состоянием больного, аппаратов для высокочастотной, лазерной и криогенной хирургии, лабораторных и диагностических приборов, мониторов для отделений интенсивной терапии, оборудования и приборов для экстренной помощи, инструментов для эндоскопической хирургии и др.

Участие коммерческих компаний в выставке и научной программе

Телефон: +7 (495) 517-7055. Телефон/факс: +7 (495) 660-6004. E-mail: mtv@mm-agency.ru

Макарова Татьяна Владимировна

Дополнительная информация на сайтах
www.med-congress.ru • www.congress-surgery.ru

Если в течение 7 дней снижения билирубина не произошло (оценка по шкале Лилль – 0,45), ГКС отменяют (уровень доказательности 1B).

При наличии противопоказаний к назначению ГКС целесообразно назначение пентоксифиллина (1B) 1200 мг/сут *per os* или 400–600 мг/сут внутривенно. Терапия пентоксифиллином имеет меньшую доказательную базу и используется только при невозможности терапии ГКС.

Поддерживающая терапия АГ легкой и средней тяжести

Гепатопротекторы

Традиционно к гепатопротекторам относят довольно широкий спектр препаратов, различных по механизму действия, обладающих избирательным защитным действием на клетки печени.

По происхождению гепатопротекторы можно разделить на несколько групп [8]:

- растительные полифенолы (экстракт плодов расторопши пятнистой, комбинированный препарат, содержащий экстракт дымянки лекарственной и экстракт расторопши пятнистой, и др.);
- синтетические препараты (морфолиний-метилтриазол-тиоацетат);
- фосфолипидные препараты;
- органопрепараты (гидролизат экстракта печени со стандартизированным количеством цианокобаламина и др.).

К сожалению, многие из этих препаратов еще не доказали свою эффективность в крупных клинических исследованиях.

1. Препараты силимарина. Механизм его действия связан с подавлением ПОЛ и синтеза коллагена клетками Ито (антифибротический эффект). Назначают силимарин в дозе 70–100 мг/сут курсом не менее 3-х мес, часто в рамках комбинированной терапии.

2. S-адметионин. Его использование при АБП связано с необходимостью для организма восполнения эндогенного адметионина, выполняющего одну из основных функций в промежуточном обмене. Его назначение особенно оправдано при наличии синдрома холестаза (повышение ГГТП и ЩФ). Рекомендуются дозы адметионина составляют 800 мг/сут – при парентеральном введении (в течение 2 нед.) и 1600 мг/сут – *per os* (от 2 до 4–8 нед.). Недостаток препарата заключается в низкой биодоступности при пероральном введении (5%).

3. Имеются указания на улучшение клинико-биохимической и гистологической картины на фоне применения у больных АБП урсодезоксихолевой кислоты, что, вероятно, связано не только с ее антихолестатическим эффектом, но и с подавлением секреции провоспалительных цитокинов.

4. Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ). Мембраностабилизирующее и гепатопротективное действие ЭФЛ достигается путем непосредственного встраивания молекул в фосфолипидную структуру поврежденных гепатоцитов, замещения дефектов и восстановления барьерной функции липидного бислоя мембран.

5. Тиотриазолин (морфолиний-метил-триазол-тиоацетат) обладает антиоксидантными и антигипоксантными свойствами. Поскольку в патогенезе алкогольного гепатита немалая роль отводится оксидативному стрессу, патогенетически оправданным является назначение препаратов, ингибирующих процессы ПОЛ [8]. В многочисленных исследованиях доказано, что при алкогольном гепатите происходит образование боль-

шого количества активных форм кислорода, таких как гидроксильный радикал (HO·), супероксид-анион (O₂^{·-}), синглетный кислород (¹O₂) и т.д. Свободные радикалы способствуют окислению липидов мембран гепатоцитов, что приводит к образованию пор и выходу через поврежденную мембрану ферментов и прочих компонентов цитоплазмы. Тиотриазолин содержит в своей структуре тиоловую группу, которая способна принимать от активных форм кислорода электроны, при этом сера в тиольной группе переходит от двух- к четырехвалентному состоянию. Антиоксидантное действие препарата также проявляется в том, что он активизирует антиоксидантные ферменты – супероксиддисмутазу, каталазу, глутатионпероксидазу, содействует более экономному расходу эндогенного антиоксиданта – α-токоферола [9]. Также есть данные, свидетельствующие об ингибирующем действии Тиотриазолина на процессы окислительной модификации белка [10].

Показано, что у пациентов с заболеваниями печени Тиотриазолин снижает интенсивность эндогенной интоксикации, уменьшает выраженность цитолиза, предупреждает развитие осложнений и уменьшает длительность пребывания больных в стационаре [11]. Подбор доз препарата должен осуществляться дифференцированно, с учетом степени выраженности цитолиза. При заболеваниях печени Тиотриазолин в первые 5 дней заболевания вводят внутривенно медленно струйно или капельно по 4 мл 2,5% раствора, либо, при невозможности внутривенного введения, внутримышечно 1–2 раза в день. Поддерживающая терапия проводится до 3-х нед. из расчета 600 мг/сут (по 1 таб. 200 мг 3 раза в день).

В настоящее время накоплен большой опыт клинического использования препарата не только при заболеваниях желудочно-кишечного тракта но и сердечно-сосудистых и неврологических заболеваниях. Тиотриазолин хорошо сочетается с другими фармакологическими средствами, что позволяет его использовать в комбинированной терапии.

В заключение хочется отметить, что для решения проблемы алкогольного поражения печени, прежде всего важна своевременная диагностика «злоупотребления алкоголем» и хронической алкогольной интоксикации. Сами пациенты порой не осознают, что употребляют алкоголь в субтоксических и токсических дозах, отрицая связь симптомов «недомогания» с алкоголем. При этом показано, что 33% пациентов, обращающихся в поликлиники, злоупотребляют алкоголем, а среди поступивших в стационары их доля возрастает до 60% [12]. В этой связи крайне важно любому практикующему врачу уметь вовремя распознать признаки ХАИ и разъяснить пациентам истинные причины их недугов. Ведь в большинстве случаев алкогольному гепатиту предшествует длительный этап алкогольного гепатоза, который либо не был распознан, либо оставался без должного внимания. Если АГ уже развился и мы не смогли «предотвратить болезнь», на сегодняшний день все же имеется довольно широкий арсенал терапевтических средств для лечения пациента. Здесь необходимо грамотно оценить тяжесть заболевания и возможные риски для выбора оптимальной тактики лечения. Важно помнить, что до стадии цирроза, во многих случаях АБП обратима, конечно при условии абсолютной абстиненции.▲

Литература

1. Немцов А.В. Алкогольная смертность в России, 1980–90-е годы. М., 2001.
 2. Crabb D.W. Pathogenesis of alcoholic liver disease: newer mechanisms of injury // *Keio J. Med.* 1999. Vol. 48. P. 184–188.
- Полный список литературы Вы можете найти на сайте

Исследование синергии: создание нового поколения фитопрепаратов

Х. Вагнер¹, Г. Ульрих-Мерцених²

¹ Университет Людвиг-Максимилиана, Мюнхен, Германия

² Университет Фридриха-Вильгельма, Бонн, Германия

Для цитирования. Вагнер Х., Ульрих-Мерцених Г. Исследование синергии: создание нового поколения фитопрепаратов // ПМЖ. 2016. № 3. С. 183–189.

Введение

В последние годы в фитомедицине ключевым моментом является исследование взаимодействия веществ, входящих в состав растительных препаратов. Одна из главных целей данной публикации – представить научные доказательства терапевтического превосходства многих растительных лекарственных препаратов, применяемых в традиционной медицине, по сравнению с их отдельными составляющими. Эффективность растительных составляющих, используемых в течение столетий, подтверждена во многих клинических исследованиях. Нам предстоит рассмотреть эффект синергии, который реализуется при действии растительных препаратов, представляющих собой соединения биологически активных компонентов и их продуктов, и заключается в повышенной эффективности таких препаратов.

В течение длительного времени механизмы, лежащие в основе эффектов синергии, оставались неисследованными. Только точное понимание этих механизмов позволит разработать новое поколение стандартизированных моно- и мультипрепаратов, оказывающих оптимальный эффект, которые будут не только отвечать современным стандартам качества, безопасности и эффективности лекарственных средств, но и смогут дополнить или заменить синтетические препараты или антибиотики в лечении многих заболеваний. Важным обстоятельством, содействующим изучению взаимодействия компонентов препаратов, стали изменения, произошедшие в фармацевтическом законодательстве, требующие верификации эффективности компонентов, входящих в состав комбинированного фармацевтического препарата.

В 1970–1980-х годах из-за отсутствия высокотехнологичных аналитических и молекулярно-биологических методов выполнять эти требования было практически невозможно. В то время многие фармацевтические препараты не изучались в контролируемых клинических исследованиях, т. е. не имели достоверных, проверенных клинически доказательств их эффективности и безопасности. Кроме того, мелкие фармацевтические компании не имели достаточных финансовых средств для выполнения всех необходимых многочисленных сравнительных исследований относительно аналогов стандартных препаратов. К сожалению, крупные фармацевтические компании не были заинтересованы в проведении исследований комбинированных растительных препаратов.

Началу исследований синергии в фитомедицине способствовали два события: во-первых, это появление новых методов аналитической химии и молекулярной биологии, а во-вторых, неожиданно произошедшая смена парадигмы в химиотерапии. Это изменение заключалось в постепенном переходе от терапии моно-

препаратами к терапии комбинированными препаратами, которые в настоящее время широко применяются во всем мире при лечении широкого круга заболеваний – инфекционных, в частности СПИДа, гипертонии, онкологических и ревматических.

В современной терапии онкологических заболеваний в недавнее время была обозначена концепция биомодулирующей комбинированной химиотерапии, которая заключается в своего рода согласованных действиях не на прямую, а с помощью подавления или активации различных процессов, необходимых для жизнеспособности опухоли (например, ангиогенеза и ингибирования онкогенов, индукции апоптоза, активации иммунной системы или борьбы с воспалительными процессами) и приводит к ее уничтожению. Эта концепция соответствует концепции многоцелевой терапии, которая будет описана далее в этом обзоре. Схожие методы являются основой традиционной китайской и аюрведической медицины. Нет сомнений в том, что монопрепараты, которые в большинстве случаев содержат несколько биологически активных составляющих, также могут проявлять эффекты синергии.

Почему наличие эффекта синергии важно и предпочтительно для фармацевтических препаратов? Стратегия комбинированной лекарственной терапии основана на понимании того, что многие болезни имеют несколько причин возникновения и сложную патофизиологию. Заболевания успешнее поддаются лечению при помощи правильно подобранных комбинированных препаратов, чем при использовании монопрепаратов, что было показано в ряде клинических исследований, проведенных в различных областях медицинской науки. Особенно это убедительно демонстрирует химиотерапия. Кроме того, уже известны несколько примеров эффектов синергии в классической фармакологии, хотя до сих пор не совсем выяснены их точные механизмы. В фитотерапии доказательство наличия эффектов синергии является сложной задачей в связи с тем, что растительные препараты представляют собой сложные смеси крупных соединений, с небольшим добавлением вспомогательных веществ и волокон, которые также могут взаимодействовать с другими компонентами препарата. Таким образом, концепция последних исследований в фитомедицине заключается в доказательстве наличия эффектов синергии.

Фармакологический подход

Определение и доказательства эффекта синергии

Сложность однозначной формулировки универсального определения термина «эффект синергии» показана в достаточно большом количестве публикаций [1–11]. Наиболее применимым и показательным экспе-

риментальным методом доказательства эффектов синергии является изоболоческий метод Berenbaum [11].

Для демонстрации изоболоческой картины действия смеси двух веществ могут использоваться модели исследования на животных или *in vitro*. Изоболоческой метод позволяет наглядно продемонстрировать взаимодействие доз отдельных компонентов на графике (рис. 1).

Комбинации доз представлены в геометрических точках с координатами, совпадающими по величине доз отдельных компонентов. Изобола подразумевает под собой линию или кривую между точками одного и того же эффекта. Для формирования изоболы необходимо знать количество отдельных компонентов в комбинации и оказываемый ими эффект. Для точного составления изоболы необходимы данные о нескольких комбинациях доз. Таким образом, концентрации веществ А и В, проявляющие эффект синергии, могут быть определены исходя из представленного графика.

При наличии истинной синергии для достижения должного терапевтического эффекта необходимо меньшее количество компонентов препарата. Достижимый в таком случае результат может в несколько раз превзойти ожидаемый. Можно полагать, что уменьшение дозы при правильно выбранном сочетании растительных веществ с высокоэффективным синтетическим веществом уменьшит его возможные побочные эффекты.

Конечно, наличие эффекта синергии не может быть установлено только по результатам одного эксперимента, а есть ли он при терапевтическом использовании экстрактов – еще более сложно установить в связи с тем, что в экстракте обычно содержатся дополнительные вещества, способные проявлять себя во взаимодействии.

Механизмы эффектов синергии

Согласно результатам последних фармакологических исследований, молекулярно-биологических и клинических изысканий, актуальны следующие четыре механизма достижения синергии:

- 1) обеспечение многоцелевых эффектов синергии;
- 2) фармакокинетические или физико-химические эффекты, связанные с улучшением растворимости, скоростью резорбции и повышением биодоступности;
- 3) взаимодействие веществ и механизмов резистентности к бактериям;
- 4) устранение или нейтрализация неблагоприятных воздействий веществ, содержащихся в экстракте или



добавленных к нему, в целях повышения эффективности получаемого в итоге препарата.

Рассмотрим подробнее указанные механизмы.

1. Обеспечение многоцелевых эффектов синергии

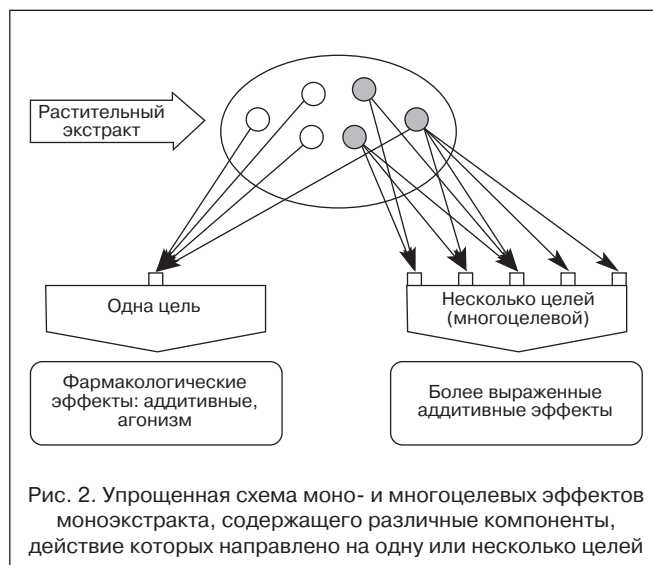
Решение задачи обеспечения многоцелевых эффектов синергии подразумевает под собой тот факт, что отдельные компоненты моноэкстракта или комбинации экстрактов будут направлены не на одну определенную цель, а на несколько целей сразу и, следовательно, взаимодействовать как агонисты и синергисты. Impping и соавт. [12] перечислили возможные важные цели воздействия лекарственных препаратов, это: ферменты, субстраты, метаболиты и белки, рецепторы, ионные каналы, транспортные белки, ДНК, РНК, рибосомы, моноклональные антитела и физико-химические механизмы.

Многоцелевой принцип действия фармпрепаратов будет особенно эффективным в случае развития негативных симптомов, сопутствующих болезни, когда сложный механизм заболевания требует сложного же, комплексного воздействия. В этой связи следует обратить внимание на поливалентные эффекты многочисленных вторичных составляющих препаратов, таких как полифенолы и терпеноиды. Первые обладают выраженной способностью связывать различные молекулярные структуры (белки, гликопротеины), вторые – сродством к клеточным мембранам, что обусловлено их липофильностью и способностью проникать через стенки клеток человека или бактерий. Многие растительные экстракты богаты составляющими этих двух категорий, поэтому способны значительно повысить общую эффективность при хорошей биодоступности.

Как показано на рисунке 2, при наличии в моноэкстракте смеси веществ, действие которых направлено на одну цель, можно ожидать только аддитивного эффекта. В случае же если действие отдельных составляющих направлено на несколько разных целей-мишеней, то возникает эффект синергии.

Williamson [13] был одним из первых, кто обратился к проблематике эффектов синергии и в обзорной статье описал некоторые взаимодействия растительных веществ и экстрактов.

Пример 1. Тетрагидроканнабинол обладает антиспастическим эффектом, а также оказывает галлюциногенное, противорвотное, анксиолитическое, противовоспалительное и обезболивающее действие. Данные эффекты были доказаны на иммуногенной животной



модели рассеянного склероза [14]. Экстракт каннабиса с содержанием эквимолярного тетрагидроканнабинола был значительно более эффективен в своем спазмолитическом действии, чем один лишь тетрагидроканнабинол. Поскольку экстракт, не содержащий тетрагидроканнабинола, при предварительном изучении не вызывает сильного антиспастического эффекта, сопутствующие компоненты экстракта каннабиса, вероятно каннабидиол, могут вызывать эффекты синергии [15, 16]. Этот факт мог бы объяснить более сильную спазмолитическую эффективность экстракта.

Пример 2. В свое время проведены более 40 placebo-контролируемых клинических исследований, посвященных изучению стандартизированного экстракта зверобоя, который показан при легкой, средней и даже умеренно тяжелой депрессии. В том же числе несколько исследований в сравнении с синтетическими психофармакологическими препаратами (например, имипрамин, флуазенилом, флуоксетином или amitриптилином) [17–19]. В настоящее время, по данным большого количества фармакологических исследований, показано, что имеется несколько составляющих экстракта зверобоя – гиперфорин, гиперцин, аментофлавон, рутин и гиперозид [20–21]. Эти вещества ответственны за оказываемый зверобоем эффект. В нейрхимических исследованиях с различными рецепторами ЦНС с использованием связывающих радиолигандов *in vitro* было подтверждено преимущество антидепрессантной эффективности стандартизированных экстрактов зверобоя, которая может быть обусловлена взаимодействием нескольких его компонентов. В качестве мишеней для всех основных компонентов зверобоя выступают пре- и постсинаптические нейроны, гипоталамус и гипофиз [22].

Пример 3. Еще один пример многоцелевого принципа терапии – это препарат Иберогаст®, который состоит из девяти растительных экстрактов и применяется в качестве ведущего фитопрепарата для лечения функциональной диспепсии и моторных нарушений кишечника. Двенадцать клинических исследований, среди которых два посвящены сравнению Иберогаста с синтетическими препаратами цизапридом и метоклопрамидом, продемонстрировали полную терапевтическую эквивалентность Иберогаста с тем преимуществом, что на фоне приема фитопрепарата развивалось меньшее количество побочных эффектов. Эффективность Иберогаста связана с нормализацией нарушенной моторики желудочно-кишечного тракта за счет снижения желудочно-кишечной гиперчувствительности путем ингибирования

воспалительных явлений, подавления желудочной секреции и воздействия на афферентные вегетативные нервные волокна.

В отличие от этого мультифитопрепарата синтетические монопрепараты цизаприд и метоклопрамид способствуют устранению только одного симптома функциональной диспепсии. Каждый растительный экстракт исследован на всех релевантных фармакологических моделях *in vitro* и *in vivo*. По результатам исследований выявлено, что все экстракты способствуют (некоторые из них синергически) общему фармакологическому эффекту (рис. 3).

В таблице 1 приведены дополнительные примеры моноэкстрактов, которые обладают эффектом синергии (такой вывод основан на результатах фармакологических и молекулярно-биологических исследований субфракций и отдельных соединений одиночных экстрактов).

2. Фармакокинетические эффекты: улучшение растворимости, скорости резорбции и повышение биодоступности

Не исключен тот факт, что некоторые вспомогательные соединения в растительных экстрактах – хорошо известные в фитотерапии вещества, которые часто не обладают специфическим фармакологическим действием, например полифенолы или сапонины, но могут улучшать растворимость и/или скорость резорбции основных компонентов в экстракте и тем самым повышать его биодоступность, одновременно обеспечи-

Таблица 1. Вещества, приведенные в обзоре Williamson [13], обладающие эффектом синергии

| Растительный препарат | Моноэкстракты, смеси и отдельные вещества | Источник |
|-------------------------|---|----------|
| Гинкго билоба | Смесь гингголидов, экстракт гинкго | [23] |
| Перец острый | Кава лактоны/смесь кава лактонов и экстрагированные фракции | [24] |
| Солодка гладкая | Экстракт солодки усиливает действие других веществ и оказывает детоксицирующий эффект | [25–27] |
| Каннабис посевной | Экстракт каннабиса/тетрагидроканнабинол | [14, 15] |
| Валериана лекарственная | Экстракт валерианы, индивидуальные компоненты | [28] |
| Имбирь лекарственный | Экстракт имбиря/смесь летучих терпеноидов | [29] |

Лечение диспепсии с применением комбинированного растительного препарата Иберогаст® (состоит из 9 различных экстрактов растений)

| Растительный препарат | Гипокинезия | Гиперкинезия | Спазмы | Секреция кислоты | Язва/воспаление | Продукция радикалов |
|-----------------------|-------------|--------------|--------|------------------|-----------------|---------------------|
| Иберийка горькая | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Дягиль лекарственный | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Тмин | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Расторопша | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Чистотел | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Солодка голая | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Ромашка | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Мелисса | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Мята перечная | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

■ отсутствие эффекта; ■ умеренный эффект; ■ выраженный эффект

Рис. 3. Фармакологические и терапевтические методы лечения диспепсии и моторных нарушений желудочно-кишечного тракта с применением комбинированного растительного препарата Иберогаст®, состоящего из 9 различных экстрактов растений

вая более высокую эффективность экстракта по сравнению с монопрепаратом. Например, эффективность экстракта листьев белладонны со своим основным веществом L-гиосциамином обусловлена наличием сопутствующих флавонол-триглицеридов в экстракте, которые действуют как катализатор резорбции [30]. Еще один пример – экстракт амми зубной. Ее основным веществом является келлин, который становится полностью биодоступным уже через 10 мин в сравнении с чистым эквимоллярным келлином, биодоступность которого составляет 60 мин [31].

Аналогичное улучшение биодоступности вещества, связанное с полифенольными вспомогательными веществами, входящими в состав экстракта, было недавно обнаружено в работе Butterweck и соавт. [21]. Гиперицин из зверобоя продырявленного, который в течение длительного времени рассматривался как основной антидепрессант, сам по себе обладает лишь слабым антидепрессантным (ингибирующим моноаминоксидазы) эффектом, потому что его биодоступность крайне низка. Однако при сочетании гиперпина с полифенолом эпикатехином, процианидином, гиперозидом или рутином, которые обычно присутствуют в экстракте, плазменный уровень гиперпина существенно повышается, что вызывает выраженную антидепрессантную эффективность [32].

3. Эффект синергии и механизмы бактериальной резистентности

Третий вариант эффектов синергии известен в течение многих лет. Он возникает при сочетании антибиотиков с веществами, способными полностью или частично ингибировать механизмы резистентности бактерий. Самый известный пример такого сочетания – β-лактамазный антибиотик пенициллин с клавулановой кислотой (сульбактам или тазобактам), который успешно ингибирует действие пенициллиназы [33].

Резистентность к антибиотикам у бактерий формируется по трем причинам: 1) происходит модификация участка бактерии, который является мишенью для антибиотика, что приводит к снижению эффективности препарата; 2) антибиотики разрушают или изменяют ферменты, производимые микроорганизмами; 3) формируется барьер, препятствующий внутриклеточному проникновению антибиотика [34].

Первая причина преодолевается пенициллинсвязывающими белками. Как известно, имеется большое количество природных веществ, которые способны преодолевать резистентность микроорганизмов, например, эпигаллокатехин галлат (EGCG) действует вместе с β-лактамазным антибиотиком, воздействуя на пептидогликановые структуры клеточной стенки бактерий [35, 36]. Другие вещества действуют как ингибиторы топоизомеразы IV или синтеза РНК.

Преодоление второго механизма резистентности заключается в ингибировании лактамаз или других расщепляющих ферментов, которые генерируются бактериями. В данном случае EGCG также помогает преодолеть резистентность, например, золотистого стафилококка на фоне приема пенициллина [37].

В третьем случае развитие резистентности связано с уменьшением проницаемости стенки бактерии для антибиотиков и/или выкачиванием его из клетки («efflux pump») быстрее, чем антибиотик поразит свои мишени. Обычно ингибирующие вещества сами по себе не являются эффективными антимикробными препаратами, но оказываемое ими действие изменяет эффективность антибиотиков.

Природные вещества, способные преодолевать резистентность микроорганизмов, представлены в таблице 2.

Пример 1. Резерпин [43, 44] и карнозная кислота розмарина лекарственного [45] относятся к растительным веществам, обладающим свойствами ингибировать насосную функцию бактерий и снижать их активность.

Пример 2. Тимол и карвакрол, два основных соединения, входящие в состав эфирного масла тимьяна обыкновенного, выступают в качестве так называемых «мембранных пермеабилитаторов», которые могут способствовать проникновению антибиотиков через мембрану грамотрицательных бактерий. Листья же растения дополнительно содержат байкалеин – 5,6,7-тригидроксифлавоноид и его гликозид – 7-кислота глюкуроновая – байкалин, присутствующий в определенных видах шлемника. Эти флавоноиды обладают двумя примечательными синергическими эффектами с тетрациклиновыми и β-лактамазными антибиотиками против метициллинустойчивого золотистого стафилококка (МУЗС) [46]. Байкалеин ингибирует транспорт тетрациклина посредством влияния на ответственный за происхождение флавоноидов ген tetK. При этом минимальная ингибирующая концентрация тетрациклина против МУЗС, составляющая 4 мг/мл, уменьшается. Отдельно представленный байкалеин также имеет эффект синергии с β-лактамазными антибиотиками против штаммов МУЗС, которые не содержат tetK-генов.

Пример 3. Положительный эффект синергии обнаружен также между антибактериальными компонентами хмеля обыкновенного – ксантохумолом и лупулином – и некоторыми антибиотиками (полимиксином, тобрамицином или ципрофлоксацином и др.) в отношении грамположительных и, в меньшей степени, грамотрицательных бактерий [47].

Пример 4. При лечении амфотерицином мышей, инфицированных *Candida Albicans*, в комбинации с экстрактом виноградных косточек из винограда культурного выявлено увеличение выживаемости по сравнению с контрольной группой, которая получала только амфотерицин [48].

Пример 5. Интересным является тот факт, что берберин также обладает эффектом синергии против кандидоза у мышей [49]. Поскольку большое количество эфирных масел с антимикробным и противогрибковым эффектами использовались и все еще используются внутрь для поддерживающего лечения инфекций дыхательных путей, а также наружно при лечении кожных инфекций, то в нескольких недавних исследованиях для улучшения противомикробного действия и уменьшения концентрации антибиотиков были объединены эфирные масла вместе с антибиотиками. Впервые в эксперименте *in vitro* с эфирными маслами душицы обыкновенной, пеларгонии ароматной и чайного дерева в комбинации с норфлоксацином и амфотерицином В были выявлены различные эффекты синергии против *Bacillus cereus*, *B. subtilis*, кишечной палочки, золотистого стафилококка

Таблица 2. Природные вещества, способные преодолевать резистентность микроорганизмов [34]

| Вещество | Растение | Источник |
|-----------------------------|-------------------------|----------|
| Эпигаллокатехин галлат | Камелия китайская | [38] |
| Катехин | Камелия китайская | [39] |
| Теллимограндин I, Ругозин В | Шиповник обыкновенный | [40] |
| Корилагин | Толокнянка обыкновенная | [41] |
| Байкалин | Шлемник | [42] |

Иберогаст®



СИЛА РАСТЕНИЙ В ДЕЙСТВИИ

Уникальный¹ растительный нормокинетик с клинически доказанной эффективностью (класс 1A)² для многоцелевой терапии функциональной диспепсии³ и СРК⁴



- Расслабляет и/или тонизирует участки ЖКТ с нарушенной моторикой
- Уменьшает основные симптомы СРК (спастические боли, чередование запоров и диареи)⁵ и функциональной диспепсии (боль и дискомфорт в эпигастрии)⁶
- Снижает висцеральную гиперчувствительность⁷
- Начинает действовать уже через 15 минут⁸



L.RU.MKT.CC.07.2015.0857

1. Единственный лекарственный препарат, содержащий данные растительные экстракты. По данным Государственного реестра лекарственных средств по состоянию на 6 июля 2015 года.
2. ЖКТ – Телекс. 60. Издание DGVS 2005 – Фитофармакология в гастроэнтерологии: что является валидным? Симпозиум 15 сентября 2005 года, газета «Гастроэнтерология» 2005; 12.
3. Melzer J., Rösch W., Reichling J. et al. Meta-анализ: фитотерапия функциональной диспепсии с применением растительного препарата STW 5 (Иберогаст®).
4. Klein-Galczinsky C., Sassin I. Наблюдательное исследование переносимости и эффективности Иберогаста в лечении синдрома раздраженного кишечника. Фитотерапия в преддверии нового тысячелетия (абстракты), 1999; 125: 25.
5. Holtmann G., Adam B., Ullsperger B. Доказательная медицина и фитотерапия при функциональной диспепсии и синдроме раздраженного кишечника. Систематический анализ проведенных исследований препаратов Иберогаст. Венская медицинская газета. 2004; 154: 21–22.
6. Препарат STW 5 (Иберогаст®). Фитопрепарат для пациентов, страдающих функциональной диспепсией: результаты мультицентрового, плацебо-контролируемого двойного слепого исследования Ulrike von Arnim, M.D., Ulrich Peitz, M.D., Bettina Vinson, M.D., Ph.D., Peter Mattertheiner, M.D., Ph.D. Американский журнал гастроэнтерологии, 2007 ISSN 0002-9270, стр. 1268.
7. Шентунин А.А. Синдром раздраженного кишечника: что мы видим «внутри хрустального шара»? РМЖ: гастроэнтерология, 2014; 3–7.
8. Vinson B.R., Holtmann G. Начало действия и эффективность STW 5 (Иберогаст) в клинических условиях у пациентов с функциональной диспепсией и синдромом раздраженного кишечника. Гастроэнтерология. N. 144, с. 682 MO 1881.
Торговое название: Иберогаст® (Iberogast®). **МНН или группировочное название:** – Лекарственная форма: капли для приема внутрь. **Фармакологические свойства.** Фармакодинамика. Препарат обладает выраженным противовоспалительным действием, а также нормализует тонус гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта: способствует устранению спазма без влияния на нормальную перистальтику, а при пониженном тоне и моторике оказывает тонизирующее, прокинетиическое действие. В эксперименте in vitro ингибирует рост 6 видов *Helicobacter pylori*. Иберогаст® снижает интенсивность изъязвления слизистой оболочки желудка, секреции соляной кислоты, уменьшает концентрацию лейкотриенов, усиливает продукцию муцина, повышает концентрацию мукопротективного простагландина E2 в слизистой оболочке желудка. **Показания к применению.** Препарат применяется для лечения функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (в том числе синдрома раздраженного кишечника), проявляющихся тяжестью в эпигастриальной области, спазмами желудка или кишечника, отрыжкой, тошнотой, метеоризмом, запором, диареей или их чередованием, а также в составе комплексной терапии гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к компонентам препарата, калькулезный холецистит. Детский возраст (до 18 лет) – из-за недостаточности клинических данных. **Способ применения и доза.** Внутрь, по 20 капель 3 раза в день, перед или во время еды, с небольшим количеством воды. Длительность терапии составляет 4 недели. Увеличение продолжительности и проведение повторных курсов лечения возможно по рекомендации врача. **Побочное действие.** Возможны аллергические кожные реакции, одышка, а также тошнота, рвота, диарея. При появлении побочных реакций необходимо отменить препарат и обратиться к врачу.

АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, стр. 2. Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс: 8 (495) 231-12-02.
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

ка и нескольких штаммов *Candida*, с одновременным уменьшением дозы антибиотиков [50, 51].

Одной из важных проблем человечества стало увеличение поливалентной лекарственной резистентности к штаммам туберкулеза и малярии. Согласно статистике ВОЗ (2004), 2 млн человек умирают от этих заболеваний ежегодно, в среднем смертность составляет 50–80% в течение 4–16 нед. с момента постановки диагноза. Значимой проблемой в борьбе с туберкулезом является способность микобактерий туберкулеза сохраняться в макрофагах в течение длительного времени, т. е. противотуберкулезные препараты должны воздействовать и на эти «спящие бактерии» в макрофагах. Несмотря на десятилетия долгих поисков эффективных натуральных веществ, они до сих пор не найдены. Использование в лечение туберкулеза лекарственных комбинаций с эффектом синергии смогло бы сыграть положительную роль.

Уже были выполнены первые эксперименты по объединению природных веществ с известными синтетическими препаратами, такими как изониазид, этамбутол, стрептомицин или пиперазидин, и доступны их первые результаты.

4. Устранение или нейтрализация неблагоприятных эффектов при помощи веществ, уже содержащихся в экстракте или добавленных к нему

Это четвертый эффект синергии, который реализуется в том случае, когда составная часть растительного экстракта или вещества, которое добавляют к нему, нейтрализует токсическое действие другого составляющего экстракта и, следовательно, способствует большей эффективности по сравнению с исходным препаратом. Примеры такого эффекта мы находим в традиционной китайской медицине, где используют термин «предварительно обработанные препараты», означающий, что препарат подвергался предварительной обработке – нагревался или к нему добавлялся спирт и т. д. [52].

Терапевтический подход

В предыдущей части этого обзора описаны фармакологические исследования, выполненные *in vitro* и *in vivo*, с помощью которых были определены эффекты синергии, присущие растительным комбинированным препаратам. Полученные результаты, однако, не обладают 100% доказанностью их терапевтического превосходства. Эти результаты должны быть проверены в контролируемых клинических исследованиях. Не стоит за-

бывать и о возможных побочных эффектах растительных лекарственных препаратов в комбинации с синтетическими препаратами или антибиотиками, которые были зарегистрированы в некоторых работах [53–56].

Поэтому крайне важны исследования по изучению свойств безопасности растительных препаратов (I–III фаза исследований), аналогичные исследованиям эффективности и безопасности синтетических препаратов, проводимым в целях получения права на регистрацию. В любом случае терапевтическое превосходство лекарственных комбинаций должно быть оценено в рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях.

Наилучшим доказательством эффекта синергии являются сравнительные исследования с одним или несколькими стандартными препаратами, если это не противоречит этическим нормам. Основным критерием терапевтической эквивалентности является выраженность побочных эффектов по сравнению с препаратом сравнения.

Среди порядка 200 рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований, проведенных на стандартизированных экстрактах растений в последние 10 лет, около 50% были выполнены в сравнении с несколькими синтетическими стандартными препаратами. В результате было продемонстрировано, что большинство растительных препаратов терапевтически эквивалентны синтетическим, а некоторые из них показали значительное превосходство над стандартными препаратами, выразившееся в меньшей частоте побочных эффектов и лучшей переносимости.

Например, стандартизированный экстракт зверобоя по сравнению с синтетическими психофармакологическими лекарственными средствами, используемыми для лечения мягкой и умеренной депрессии, обладает более низкой частотой развития побочных эффектов (1–3%) по сравнению с синтетическими трициклическими антидепрессантами (30–60%) и ингибиторами обратного захвата серотонина (15–30%). В таблице 3 приведены некоторые из наиболее значимых растительных препаратов, которые продемонстрировали терапевтическую эквивалентность и более низкую частоту развития побочных эффектов по сравнению с синтетическими препаратами, используемыми для лечения тех же заболеваний.

Однако в настоящее время, за исключением лишь нескольких растительных препаратов, не удалось еще определить терапевтические эффекты синергии в опре-

Таблица 3. Растительные препараты, терапевтически эквивалентные синтетическим препаратам, с более низкой частотой развития побочных эффектов

| Растительный экстракт | Синтетический препарат | Показания | Источник |
|--|--|--|----------|
| Боярышник, плоды+листья | Каптоприл | Сердечная недостаточность | [57] |
| Босвеллия (ладан) | Сульфасалазин | Болезнь Крона | [58] |
| Зверобой продырявленный | Имипрамин, Амитриптилин, Циталопрам, Сертралин | Легкая, средняя и умеренно тяжелая депрессия | [18] |
| Плющ обыкновенный | Амброксол | Хронический бронхит | [59] |
| Иберогаст (9 составляющих) | Метоклопрамид, Цизаприд | Функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника | [60] |
| Сабаль (карликовая пальма) | Финастерид | Доброкачественная гиперплазия предстательной железы I и II степени | [61] |
| Ива остролистная | Аспирин | Остеоартрит | [62] |
| Фитопрепарат, в состав которого входят порошок корня горечавки, порошок цветков первоцвета, порошок травы щавеля, порошок цветков бузины, порошок травы вербены (5 составляющих) | Амброксол | Синусит | [63] |

деленных комбинациях биологически активных соединений и молекулярно-биологические механизмы, лежащие в основе терапевтической эквивалентности. Тем не менее можно предположить, что терапевтическая эквивалентность должна быть обусловлена эффектом синергии, о чем свидетельствуют данные фармакологических исследований, приведенные в этом обзоре.

Следует отметить, что не только растительные монопрепараты или комбинации экстрактов способны проявлять эффект синергии, но и комбинации отдельных растительных веществ или экстрактов растений с синтетическими препаратами или антибиотиками образуют синергические соединения с выраженным усиленным лечебным эффектом. Например, в Таиланде для лечения тропической малярии с успехом используются следующие комбинации: производные артемизина в сочетании с мефлокином и лумефантрин в сочетании с доксициклином или тетрациклином [64]. Не исключено, что эти препараты будут эффективны и в других областях медицины. В традиционной китайской медицине также проводятся клинические исследования многокомпонентных растительных препаратов. Таково, например, исследование по изучению лечебного эффекта препарата среди 37 молодых пациентов, страдающих экземой [65], когда было выполнено большое количество фармакологических тестов, демонстрирующих, что только «цельные» растительные смеси производят оптимальный терапевтический эффект [66].

Таким образом, все последние разработки в фармацевтике преимущественно направлены на создание нового поколения фитопрепаратов, которые смогут применяться отдельно или в комбинации с синтетическими препаратами или антибиотиками. Появление нового поколения фитопрепаратов будет способствовать развитию и признанию фитотерапии и определит ее возможности в лечении заболеваний, при которых до сих пор применялись только синтетические препараты.

Реферат подготовлен

к.м.н. О.И. Костюкевич по материалам статьи

H. Wagner, G. Ulrich-Merzenich «Synergy research:

Approaching a new generation of phytopharmaceuticals».

REVIEW (PART I). *Phytomedicine*. 16 (2009). 97–110.

Литература

1. Loewe S. The problem of synergism and antagonism of combined drugs // *Arzneim. Forsch.* 1953. Vol. 3. P. 285–290.
2. Loewe S. Antagonisms and antagonists // *Pharmacol. Rev.* Vol. 9. 237.
3. Greco W.R., Bravo G., Parsons, J.C. The search for synergy: a critical review from a response surface perspective // *Pharmacol. Rev.* 1995. Vol. 47. P. 331–385.
4. Kodell R.L., Pounds J.G. Characterization of the joint action of two chemicals in an *in vitro* test system. In: *Proceedings of the Biopharmaceutical Section, American Statistical Association*, 1985. P. 48–53.
5. Hewlett P.S., Plackert R.L. *The Interpretation of Quantitative Responses in Biology*. University Park Press, Baltimore, MD, 1979. P. 1–81.
6. Gessner P.K. A straightforward method for the study of drug interactions: an isobolographic analysis primer // *J. Am. Coll. Toxicol.* 1988. Vol. 7. P. 987–1012.
7. Rentz A.E. *Zur Systematik und Nomenklatur der Kombinationswirkungen* // *Arch. Int. Pharmacodyn.* 1932. Vol. 43. P. 337–361.
8. Barrera N.P., Morales B., Torres S., Villalon M. Principles: mechanisms and modeling of synergism in cellular responses // *Trends in Pharmacol. Sci.* 2005. 26 (10). P. 526–532.
9. Berenbaum M.C. Synergy, additivity and antagonism in immunosuppression, a critical review // *Clin. Exp. Immunol.* 1977. Vol. 28 P. 1–18.
10. Berenbaum M.C. Criteria for analyzing interactions between biologically active agents // *Adv. Cancer Res.* 1981. Vol. 35. P. 269–335.
11. Berenbaum M.C. What is synergy? // *Pharmacol. Rev.* 1989. Vol. 41. P. 93–141.
12. Imming, P., Sinning, Ch., Meyer, A., 2006. Drugs, their targets and the nature and number of drug targets // *Drug Discov.* 1989. Vol. 5. P. 821–834.
13. Williamson E.M. Synergy and other interactions in phytomedicines // *Phytomedicine*. 2001. Vol. 8. P. 400–409.
14. Baker D., Pryce G., Croxford J.L., Brown P., Pertwee R.G., Huffman J.W., Layward L. Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model // *Nature*. 2000 (2 March). P. 404.
15. Zuardi A.W., Shirakawa I., Finkelfarb E., Kariol I.G. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by D9 – THC in normal subjects // *Psychopharmacology*. 1982. Vol. 76. P. 245–250.
16. Wilkinson J.D., Whalley B.J., Baker D., Pryce G., Gibbons G., Constanti A., Williamson E.M. Medicinal Cannabis: is D9 THC responsible for all its effects // *J. Pharm. Pharmacol.* 2003. Vol. 55 (12). P. 1687–1694.
17. Woelk H. Comparison of St. John's Wort and imipramine for treating depression: randomised controlled trial // *Br. Med. J.* 2000. Vol. 321. P. 536–539.
18. Schulz V. Incidence and clinical relevance of the interactions and side effects of *Hypericum* preparations // *Phytomedicine*. 2001. Vol. 8 (2). P. 152–160.
19. Schulz V. *Johanniskrautextrakte versus Synthetika (Neue Therapiestudien und Metaanalysen)* // *Pharm. Unserer Zeit*. 2003. Vol. 32 (3). P. 228–234.
20. Muller W.E., Singer A., Wonnemann M., Hafner U., Rolli M., Schafer C. Hyperforin represents the neuro-transmitter reuptake inhibiting constituent of *Hypericum* extract // *Pharmacopsychiatry*. 1998. Vol. 31(Suppl. 1). P. 16–21.
21. Butterweck V., Liefelaender-Wulf U., Winterhoff H., Nahrstedt A. Effects of the total extract and fractions of *Hypericum perforatum* in animal assays for antidepressant activity // *Pharmacopsychiatry*. 1997. Vol. 30 (Suppl. 1). P. 117–124.
22. Simmen U., Higelin J., Berger-Buter K., Schaffner W., Lundstrom K. Neurochemical studies with St. John's Wort *in vitro* // *Pharmacopsychiatry* 2001. Vol. 34 (Suppl. 1). P. 137–142.
23. Chung K.F., Mc Cusker M., Page P., Dent G., Guinot P., Barnes P.J. Effect of a ginkgolide mixture (BN 52063) in antagonizing skin and platelet responses to platelet activating factor in mice. *Lancet*. 1987. Vol. 1. 248–250.
24. Singh Y.N., Blumenthal M. Kava, an overview // *Herbalgram*. 1997. Vol. 39. P. 33–56.
25. Cantelli-Forti G., Maffei F., Hrelia P., Bugamelli F., Benardi M., D'Intino P., Maranesi M., Raggi M.A. Interaction of licorice on glycyrrhizin pharmacokinetics. *Environ // Health Perspect.* 1994. Vol. 102 (Suppl. 2). P. 65–68.
26. Kimura M., Kimura I., Guo X., Luo B., Kobayashi S. Combined effects of Japanese-Sino medicine «Kakkontoka-senkyashini and its related combinations and component drugs on adjuvant-induced inflammation in mice» // *Phytother. Res.* 1992. Vol. 6 (4). P. 209–216.
27. Miaorong P. Correlativity analysis on detoxifying effect of *Radix Glycyrrhizae* on *Radix Aconiti* preparata. In: *Proceedings of the 40th Anniversary Conference, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing University Press, Beijing*. 1996. P. 28–84.
28. Holz J. The pharmacology and therapeutics of *Valeriana*. In: Houghton, P.J. (Ed.) *Hardman R. (Series Ed.), Medicinal and Aromatic Plants – Industrial Profiles*, vol. 1, Valerian Hardwood Academic Publishers, The Netherlands, 1997. P. 55–57.
29. Beckstrom-Sternberg S.M., Duke J.A. Potential for synergistic action of phytopharmaceuticals in spices. In: Chavalambous G. (Ed.), *Spice, Herbs and Edible Fungi*. Elsevier, Amsterdam, 1994. P. 210–233.
30. List P.H., Schmid W., Weil E. Reinsubstanz oder galenische Zubereitung // *Arzneim. Forsch.* 1969. Vol. 19. P. 181–185.
31. Eder M., Mehnert W. Pflanzliche Begleitstoffe offener Ballaststoffe // *Pharm // Unserer Zeit*. 2000. Vol. 29. P. 377–384.
32. Butterweck V., Jurgenlied-Wolff K.G., Nahrstedt A., Winterhoff H. Flavonoids from *Hypericum perforatum* show antidepressant activity in the forced swimming test // *Planta Med.* 2003. Vol. 68. P. 577–580.
33. Lee N., Yuen K.Y., Kumana C.R. Clinical role of b-lactam/b-lactamase inhibitor combinations // *Drugs*. 2003. Vol. 63. P. 1511–1524.
34. Hemaiswarya Sh., Kruthiventi A.K., Doble M. Synergism between natural products and antibiotics against diseases // *Phytomedicine*. 2008. Vol. 15. P. 639–652.
35. Yam Y.S., Hamilton-Miller J.M.T., Shah S. The effect of a component of tea (*Camellia sinensis*) on methicillin resistance, PBP2' synthesis, and b-lactamase production in *Staphylococcus aureus* // *J. Antimicrob. Chemother.* 1998. Vol. 42. P. 211–216.
36. Zhao W.-H., Hu Z.-Q., Okuba S., Hara Y., Shimamura T. Mechanism of synergy between epigallocatechin gallate and b-lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob // Agents Chemother.* 2001. Vol. 45. P. 1737–1742.
37. Zhao W.-H., Hu Z.-Q., Hara Y., Shimamura T. Inhibition of penicillinase by epigallocatechin gallate resulting in restoration of antibacterial activity of penicillin against penicillinase producing *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob // Agents Chemother.* 2002. Vol. 36. P. 2266–2268.
38. Suresh B.S., Dhanaraj S.A., Elangosiram K., Chinnaswamy, K. Antic and idal activity of *Santolina chamaecyparissus* volatile oil // *J. Ethnopharmacol.* 1997. Vol. 55 P. 151–159.

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

Место лапароскопических технологий в диагностике и лечении острой кишечной непроходимости неопухолевого генеза (обзор литературы)

Профессор **А.В. Сажин**, к.м.н. **С.В. Мосин**, **М.А. Дзусов**

ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Для цитирования. Сажин А.В., Мосин С.В., Дзусов М.А. Место лапароскопических технологий в диагностике и лечении острой кишечной непроходимости неопухолевого генеза (обзор литературы) // РМЖ. 2016. № 3. С. 190–192.

Несмотря на большие достижения современной медицины, одной из самых актуальных и сложных проблем в неотложной абдоминальной хирургии, представляющей большой научный и практический интерес, остается острая кишечная непроходимость (ОКН).

По данным разных авторов, заболеваемость ОКН составляет 4–20 случаев на 100 тыс. населения [1–3]. В структуре летальности больных с острой хирургической патологией органов брюшной полости данное заболевание занимает одно из первых мест, составляя 4,3–18,9%, а среди лиц старше 70 лет – до 36,0% [1, 3]. При ОКН, осложненной перитонитом, летальность приближается к 100% [4].

В последние годы послеоперационная летальность при всех формах ОКН по Российской Федерации в среднем остается на уровне 15%, а в отдельных регионах – более 20% без явной тенденции к снижению [5–8].

Особый интерес представляют пациенты с острой кишечной непроходимостью неопухолевого генеза (ОКННГ), среди которых большинство пациентов с различными формами спаечной ОКН (60–70%), а также с обтурационной ОКН и другими, более редкими видами непроходимости (например, заворот сигмовидной кишки) [9–33].

Абдоминальные спайки образуются у 94–95% пациентов после лапаротомии [34, 35].

Общая летальность при ОКННГ, по данным иностранных и отечественных авторов, составляет от 1,6 до 43,0% [4, 9, 29, 36–45].

Лапароскопические технологии в диагностике ОКННГ

Неинвазивными методами исследования определить, вызвана ли непроходимость единичной шнуровидной спайкой либо множественными сращениями, не представляется возможным [46, 47]. При лапароскопической визуализации раздутых петель тонкой кишки диагностика ОКН не вызывает затруднений. Наиболее сложным этапом является установление конкретной причины непроходимости, в особенности у больных с низкой спаечной непроходимостью и локализацией сращений в малом тазу [48]. По данным разных авторов, диагностическая возможность и информативность видеолапароскопии составляет 60–100%, а возможность разрешения тонкокишечной непроходимости данным способом – 40–88% [49, 50].

Лапароскопический метод в диагностике и лечении кишечной непроходимости оценивается по следующим параметрам: длительность операции, длительность нахождения в стационаре, частота осложнений, летальность, количество рецидивов [49–52].

Применение лапароскопических технологий в лечении тонкокишечной непроходимости

Выполнение открытых оперативных вмешательств приводит к высокому риску рецидива и усугублению спайкообразования в раннем и отдаленном послеоперационных периодах [53–55]. При этом низкая частота раневых осложнений, редкое развитие послеоперационных грыж, значительно меньшая частота повторного спайкообразования – все это неоспоримые преимущества лапароскопического адгезиолизиса [56, 57]. По данным E.L. Leon et al. (1998) и M. Suter et al. (2000), частота послеоперационных осложнений составляет 7–31% [58, 59]. Большинство авторов отмечают уменьшение послеоперационной боли, невысокий индекс шока, более легкий послеоперационный период, сокращение продолжительности послеоперационного пареза кишечника, раннюю активизацию пациентов, уменьшение сроков пребывания в стационаре и снижение риска рецидива спаечной кишечной непроходимости [9, 11, 12, 59–67].

У пациентов с ОКННГ при выполнении лапароскопических вмешательств отмечаются следующие технические сложности: уменьшение объема свободной брюшной полости; отклонение в положении и синтопии органов; ограничение обзора операционного поля и доступа к нему [68]. При выполнении лапароскопии при кишечной непроходимости хирург сталкивается с более высоким (по сравнению с открытым методом) риском повреждения внутренних органов, что связано с увеличением диаметра кишки, снижением ее подвижности, истончением стенки, а также вследствие имеющихся в определенных случаях фиксирующих висцеро-париетальных сращений. Данными обстоятельствами необходимо руководствоваться при выборе способа и области введения первого троакара [48]. К недостаткам видеолапароскопии при ОКННГ относится также невозможность назоинтестинальной интубации при наличии присоединившегося пареза кишечника [69].

В целях определения условий для выполнения лапароскопического адгезиолизиса предложена классификация спаек по локализации [70]:

- передние висцеро-париетальные спайки (между передней брюшной стенкой и тонкой кишкой);
- передние висцеро-париетальные спайки совместно с висцеро-висцеральными спайками (между петлями тонкой кишки);
- висцеро-висцеральные спайки (между петлями тонкой кишки);
- задние висцеро-париетальные спайки (между задним листком брюшины и тонкой кишкой);
- передние и задние висцеро-париетальные спайки совместно с висцеро-висцеральными спайками.

Большинство отечественных авторов придерживаются классификации спаечного процесса (СП) О.И. Блинникова и соавт. (1989):

- I степень – локальный СП, ограниченный областью рубца или частью брюшной полости (не более 1/3 этажа), при отсутствии спаек в других областях;
- II степень – локальный СП в сочетании с одиночными, редкими спайками в других областях;
- III степень – СП, занимающий этаж брюшной полости;
- IV степень – СП занимающий 2/3 брюшной полости и более [61, 71–73].

F. Cossolini et al. (2013) предложили стандартизованную классификацию, которую могли бы использовать хирурги различных медицинских учреждений для более эффективного ведения пациентов со спаечной ОКН. Эта классификация основана на макроскопической оценке спаечного процесса и его протяженности в различных регионах брюшной полости. Производится оценка степени спаечного процесса для каждой из 9 областей брюшной полости (правое и левое подреберья, эпигастрий, правая и левая боковые, подвздошные области, гипогастрий и околопупочная область) по баллам:

- 0 баллов – спаек нет;
- 1 балл – рыхлые спайки (в виде пленки), разделяемые тупым способом;
- 2 балла – плотные спайки, разделяемые острым инструментом;
- 3 балла – очень плотные васкуляризированные спайки, разделяемые острым инструментом, повреждение органа едва предотвращается.

Суммируя данные каждой анатомической области, клиницист может определить перитонеальный спаечный индекс (peritoneal adhesion index, PAI) в пределах от 0 до 30, предоставляя таким образом описание состояния полости брюшины [74].

Спаечная ОКН длительное время считалась противопоказанием к лапароскопической операции, однако в последние годы эта операция находит все больше сторонников. Общеизвестные показания и противопоказания к этой операции являются предметом дискуссий. Кроме того, можно считать, что прерогатива решения этого вопроса больше относится к опыту хирурга в лапароскопической технике, чем к общепринятым правилам. В отношении спаечной ОКН лапароскопическая операция является предпочтительной в случае первого эпизода ОКН и/или в случае наличия единичной спайки (например, ОКН после аппендэктомии или гистерэктомии) (уровень доказательности – 3b, степень рекомендаций – С) [11, 12]. В последнее время главными условиями для выполнения лапароскопической ликвидации кишечной непроходимости являются:

- 1) опыт владения хирургом лапароскопической техникой и строгий отбор пациентов;
- 2) введение первого троакара по открытой методике [46, 47, 52, 67, 75–79], которая должна быть выполне-

на у тщательно отобранных пациентов (уровень доказательности – 2с, степень рекомендаций – С), при этом наиболее безопасным является доступ в левом верхнем квадранте (уровень доказательности – 4, степень рекомендаций – С) [12];

3) активное изменение позиции операционного стола [46, 62, 80–82].

В настоящее время большинство авторов в определении противопоказаний к выполнению операций из лапароскопического доступа придерживаются следующего мнения: к общим абсолютным противопоказаниям следует отнести острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения (а также ранние его последствия), декомпенсацию кровообращения и дыхания любого происхождения, гипертонический криз; к местным противопоказаниям относят множественные рубцы, которые занимают более половины площади передней брюшной стенки, функционирующие каловые свищи, резкое перерастяжение петель кишечника, необратимые нарушения кровообращения в ущемленной кишке, так называемый «холодный» конгломерат из множества спаянных между собой петель кишки [83–85]. Наличие симптомов распространенного перитонита, по мнению некоторых авторов [75, 83, 84, 86, 87], также является абсолютным противопоказанием к лапароскопической операции. Однако в литературе имеется публикация исследования 59 пациентов, из которых лишь у 17 (28,8%) пришлось отказаться от лапароскопического адгезиолизиса из-за высокого риска ятрогенного повреждения внутренних органов в условиях распространенного спаечного процесса и некроза кишечника (у 3-х больных). Таким образом, автор считает, что все случаи спаечной ОКН, осложненной перитонитом в реактивной фазе, являются показаниями к видеолапароскопии [85].

Конверсия

Согласно Европейским рекомендациям (2010) по диагностике и лечению спаечной тонкокишечной непроходимости и их дополнениям (2013), в случае наличия распространенного спаечного процесса следует соблюдать низкий порог конверсии в открытую операцию (уровень доказательности – 2с, степень рекомендаций – С). Конверсия в лапароскопически-ассистированную операцию (мини-лапаротомия не более 4 см) или в лапаротомию должна быть произведена пациентам с плотными спайками, либо при наличии спаечного процесса в малом тазу (уровень доказательности – 3b, степень рекомендаций – С) [11, 12].

Некоторые авторы считают, что конверсия в открытую или ассистированную операцию не рассматривается как неудача процедуры или осложнение [11, 12].

Актуальные проблемы в лечении ОКННГ, основные тенденции развития и изучения новых хирургических технологий в диагностике и лечении ОКННГ

Анализируя данные зарубежной и отечественной литературы, можно прийти к выводу, что этиология и патогенез ОКННГ к сегодняшнему дню являются достаточно изученным вопросом, однако сохраняются такие проблемы, как частота осложнений, летальность и др.

В настоящее время опубликованы крупные исследования, включающие данные о большом количестве лапароскопических операций при острой тонкокишечной непроходимости. По данным ряда авторов, доля лапароскопических операций варьирует от 11,4 [88] до 97,0% [89]. Имеется ряд работ, в которых описываются явные преимущества лапароскопических операций при

ОКННГ по сравнению с открытыми операциями [52, 57, 90–95]. При этом количество осложнений после выполненных лапароскопических операций на 25% меньше, чем после открытых операций [11]. Такая разница в частоте применения лапароскопии может говорить о значительных различиях в выборе показаний к применению лапароскопической операции при ОКННГ или о применении недостаточно четких рекомендаций.

Кроме того, можно предположить, что на выбор метода операции большое влияние оказывает такой показатель, как лапароскопические навыки хирурга, которые в настоящее время являются нестандартизованным показателем, в основном базирующимся на эмпирическом опыте отдельных клиник. Можно предположить, что с увеличением «лапароскопической активности» хирурга и при необоснованном расширении показаний к лапароскопической хирургии, количество осложнений может быть выше.

Заключение

Интенсивное развитие медицинской науки в последние годы привело к более глубокому пониманию механизмов патогенеза ОКННГ.

Несмотря на широкое внедрение в повседневную клиническую практику таких высокоточных методов диагностики, как КТ и МРТ, диагностическая лапароскопия в ряде случаев остается методом окончательного выбора тактики ведения пациента с ОКННГ.

Активное внедрение новых лапароскопических технологий требует создания алгоритма ведения пациентов с ОКННГ, который до сих пор в нашей стране не разработан в полной мере (показания, противопоказания, критерии конверсии и т. д.).

Притом что лапароскопические операции не могут являться заменой открытым операциям у 100% ОКННГ и для их выполнения требуется селекция пациентов по различным критериям, применение лапароскопии и лапароскопических операций у части пациентов с ОКННГ может приводить к уменьшению летальности и количества осложнений. К сожалению, отсутствуют данные о кривой обучаемости хирургов лапароскопическим операциям при ОКННГ и соотношении между частотой лапароскопических операций, конверсий и послеоперационных осложнений.

Литература

1. Дибиров М.Д., Родионов И.Е., Какубава М.Р. и др. Коррекция внутрибрюшной гипертензии и микроциркуляции у больных с острой кишечной непроходимостью старческого возраста // *Московский хирургический журнал*. 2012. № 3. С. 9–14.
2. Савельев В.С., Абакумов М.М., Андрияшкин В.В. и др. *Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости*. М.: Триада-Х, 2004. С. 243–247.
3. Неотложная хирургия груди и живота. *Руководство для врачей / под ред. Л.Н. Бисенкова, П.Н. Зубарева*. 2-е изд. СПб.: Гиппократ, 2006. 556 с.
4. Переходов С.Н., Милуков В.Е., Телепанов Д.Н. и др. Некоторые аспекты патогенеза полиорганной недостаточности при острой кишечной непроходимости // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2010. № 6. С. 70–72.
5. Белобородов В.Б. Актуальные вопросы диагностики и лечения сепсиса // *Инфекции и антимикробная тер.* 2001. № 6.
6. Земляной А.Г., Глушков Н.И. Как снизить летальность при острой непроходимости кишечника // *Актуальные вопросы абдоминальной хирургии: Матер. Всерос. конф. хирургов. Пятигорск*, 1997. С. 79–80.
7. Околов В.Л., Восканян Э.А. Исторический очерк развития учения о непроходимости кишечника // *Актуальные вопросы абдоминальной хирургии: Матер. Всерос. конф. хирургов. Пятигорск*, 1997. С. 70–74.
8. Околов В.Л., Восканян Э.А. История развития учения о непроходимости кишечника // *IX Всерос. съезд хирургов: Матер. съезда*. Волгоград, 2000. С. 100–201.
9. Тимофеев М.Е. Лапароскопия в диагностике и лечении острой спаечной тонкокишечной непроходимости: дис. ... канд. мед. наук. М., 2000. 156 с.

10. Андрейцев И.Л. Острая спаечная кишечная непроходимость. *Диагностика и лечение: дис. ... д-ра мед. наук*. М., 2005. 291 с.
11. Catena F., Di Saverio S., Kelly M.D. et al. *Bologna Guidelines for Diagnosis and Management of Adhesive Small Bowel Obstruction (ASBO): 2010 Evidence-Based Guidelines of the World Society of Emergency Surgery* // *World J Emerg Surg*. 2011. Vol. 6 (5). P. 1–24.
12. Di Saverio S., Coccolini F., Galati M. et al. *Bologna Guidelines for Diagnosis and Management of Adhesive Small Bowel Obstruction (ASBO): 2013 update of the evidence-based guidelines from the world society of emergency surgery ASBO working group* // *World J Emerg Surg*. 2013. Vol. 8 (42). P. 1–14.
13. Trallet C., Lebreton N., Royer B. et al. Improving the management of acute adhesive small bowel obstruction with CT-scan and water-soluble contrast medium: a prospective study // *Dis Colon Rectum*. 2009. Vol. 52 (11). P. 1869–1876.
14. Srinivasa S., Thakore N., Abbas S. et al. Impact of Gastrografin in clinical practice in the management of adhesive small bowel obstruction // *Can J Surg*. 2011. Vol. 54 (2). P. 123–127.
15. Leung A.M., Vu H. Factors predicting need for and delay in surgery in small bowel obstruction // *Am Surg*. 2012. Vol. 78 (4). P. 403–407.
16. Moran B.J. Adhesion-related small bowel obstruction // *Colorectal Dis*. 2007. Vol. 9 (2). P. 39–44.
17. Guo S.-B., Duan Z.-J. Decompression of the small bowel by endoscopic long-tube placement // *World J Gastroenterol*. 2012. Vol. 18 (15). P. 1822–1826.
18. Abbas S.M., Bissett P., Parry B.R. Meta-analysis of oral water-soluble contrast agent in the management of adhesive small bowel obstruction // *Br J Surg*. 2007. Vol. 94 (4). P. 404–411.
19. O'Connor D.B., Winter D.C. The role of laparoscopy in the management of acute small bowel obstruction: a review of over 2000 cases // *Surg Endosc*. 2012. Vol. 26 (1). P. 12–17.
20. Ettinger J.E.M., Reis J.M.S., Souza E.L. de et al. Laparoscopic management of intestinal obstruction due to phytobezoar // *J S L S*. 2007. Vol. 11 (1). P. 168–171.
21. Ganpathi I.S., Cheah W.K. Laparoscopic-assisted management of small bowel Obstruction Due to Phytobezoar // *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2005. Vol. 15. P. 30–32.
22. Schoeffl V., Varator R., Blinnikov O. et al. Intestinal obstruction due to phytobezoars of banana seeds: a case report // *Asian J Surg*. 2004. Vol. 27. P. 348–351.
23. Giani L., Nobili P. Gallstone ileus. Our experience // *G Chir*. 1995. Vol. 16. P. 227–232.
24. Дибиров М.Д., Федоров В.П., Мартиросян Н.К. и др. Особенности течения, диагностики и лечения желчнокаменной кишечной непроходимости // *Хирургия*. 2007. № 5. С. 17–21.
25. Магалашвили Р.Д., Деметрашвили З.М., Гоподзе Л.Н. и др. Острая желчнокаменная кишечная непроходимость // *Хирургия*. 2007. № 2. С. 51–52.
26. Cirro G., Iapichino G., Barberio F. et al. Gallstone ileus: report of case successfully treated by laparoscopically assisted enterolithotomy // *Ann Ital Chir*. 2005. Vol. 76 (2). P. 203–205.
27. Kirchmayr W., Muhlmann G., Zitt M. et al. Gallstone ileus: rare and still controversial // *ANZ J Surg*. 2005. Vol. 74 (4). P. 234–238.
28. Tan Y.M.A., Wong W.K., Ooi L.L. Comparison of two surgical strategies for the emergency № 7. C. treatment of gallstone ileus // *Singapore Med J*. 2004. Vol. 45 (2). P. 69–72.
29. Кургузов О.П. Желчнокаменная тонкокишечная непроходимость // *Хирургия*. 2007. 13–19.
30. Мендель Н.А. Профилактика спайкообразования и рецидивов острой непроходимости кишечника: доказательные исследования // *Хирургія України*. 2012. № 3. С. 85–91.
31. Schn riger B., Barmaparas G., Branco B.C. et al. Prevention of postoperative peritoneal adhesions: a review of the literature // *Am. J. Surg*. 2011. Vol. 201 (1). P. 111–121.
32. Михин И.В., Бебуришвили А.Г., Акинчиц А.Н. и др. Адгезиолизис с применением современных противоспаечных барьерных средств после купирования приступа спаечной кишечной непроходимости // *Вестник ВГМУ*. 2009. № 3. С. 105–118.
33. Степанян С.А. Острая обтурационная непроходимость тонкой кишки, обусловленная фито-бездаром, при спаечной болезни живота // *Клінічна хірургія*. 2011. № 8. С. 32–35.
34. Menzies D. Peritoneal adhesions. Incidence, cause, and prevention // *Surg Annu*. 1992. Vol. 24 (1). P. 27–45.
35. Luijendijk R.W., Lange D.C. de, Wauters C.C. et al. Foreign material in postoperative adhesions // *Ann Surg*. 1996. Vol. 223 (3). P. 242–248.
36. Ерохин И.А., Петров В.П., Ханевич М.Д. *Кишечная непроходимость: руководство для врачей*. СПб.: Питер, 1999. 448 с.
37. McVay D.P., Walker A.S., Nelson D.W. et al. The weekend effect: does time of admission impact management and outcomes of small bowel obstruction? // *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2014 Aug. 2 (3). P. 221–225.
38. Meier R. P., Saussure W.O. de, Orci L.A. et al. Clinical Outcome in Acute Small Bowel Obstruction after Surgical or Conservative Management // *World J Surg*. 2014. Vol. 38 (12). P. 3082–3088.
39. Попов Ю.П. Диагностика и лечение острой кишечной непроходимости, вызванной желчным камнем // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2006. № 1. С. 49–52.

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

Современные подходы к лечению бурсита (рекомендации хирургу амбулаторного звена)

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

К.м.н. Н.Е. Ахтямова

Для цитирования. Ахтямова Н.Е. Современные подходы к лечению бурсита (рекомендации хирургу амбулаторного звена) // ПМЖ. 2016. № 3. С. 193–196.

Патологические процессы во внесуставных мягких тканях (скелетных мышцах, сухожилиях и их синовиальных влагалищах, фасциях, апоневрозах, синовиальных сумках) составляют большую группу болевых синдромов опорно-двигательного аппарата и объединены под названием «заболевания мягких околосуставных тканей» [1–4].

Заболевания мягких околосуставных тканей весьма распространены, и в настоящее время отмечается тенденция к дальнейшему росту заболеваемости данной нозологией. Согласно литературным данным, при обследовании 6000 населения поражения околосуставных мягких тканей выявляются у 8% лиц. Не менее 25–30% пациентов, обращающихся амбулаторно за медицинской помощью к хирургам, травматологам, невропатологам, ревматологам, составляют больные с поражением мягких околосуставных тканей [3, 4].

Патологические изменения в околосуставных мягких тканях могут быть проявлением как локального, так и системного заболевания. Чаще всего поражение внесуставных тканей носит местный характер в виде бурсита, тендинита, теносиновита, тендовагинита, энтезита, фасциита – вследствие локальных перегрузок, микротравм и перенапряжения, особенно на фоне врожденных или приобретенных аномалий скелета, таких как сколиоз и кифоз позвоночника, гипермобильный синдром, осевые деформации костей и др. [3, 4].

С другой стороны, внесуставные поражения могут быть одним из проявлений системных заболеваний, в том числе воспалительных (ревматоидный артрит, серонегативные спондилоартриты), эндокринных (сахарный диабет, гипотиреоз), метаболических (подагра, гиперлипидемия и др.) [1].

Структура заболеваний внесуставных мягких тканей представлена более чем 50 самостоятельными нозологическими формами, среди которых преобладают поражения сухожильно-связочного аппарата, именуемые болезнями околосуставных мягких тканей: периартриты, энтезопатии, тендиниты, тендовагиниты, лигаментиты, бурситы и др. [1]. Несмотря на высокую распространенность и многообразие форм поражения, до сих пор отсутствует единство в терминологии, методике обследования больных и критериях диагностики заболеваний мягких тканей. Предлагались различные варианты систематизации поражений внесуставных мягких тканей: болезни группировали по анатомическому, этиопатогенетическому принципу, по клиническим проявлениям и пр. Классификация и систематизация нозологий необходима в целях улучшения диагностики.

Наиболее обоснованным представляется систематизация поражений околосуставных мягких тканей по анатомо-функциональному принципу. Согласно данному принципу все поражения околосуставных мягких тканей можно объединить в 4 группы [2].

I. Болезни мышц

- 1.1. Воспалительные заболевания мышц – миозиты
- 1.2. Невоспалительные заболеваний мышц – миопатии
 - 1.2.1. Реактивные
 - 1.2.2. Метаболические
 - 1.2.3. Эндокринные
 - 1.2.4. Сосудистые
 - 1.2.5. Токсические

II. Поражения фиброзных и синовиальных образований

- 2.1. Тендиниты
- 2.2. Тендовагиниты и теносиновиты
- 2.3. Бурситы
- 2.4. Лигаментиты – туннельные синдромы
- 2.5. Фасциты и апоневрозиты
- 2.6. Комбинированные формы поражения – периартриты
- 2.7. Сочетанные формы поражения

III. Болезни подкожной жировой клетчатки

- 3.1. Узловатая эритема
- 3.2. Болезненный липоматоз – синдром Деркума
- 3.3. Панникулиты

IV. Первичная фибромиалгия

Несмотря на высокую распространенность заболевания, многообразие нозологических форм и высокий уровень нетрудоспособности, обусловленный патологией внесуставных мягких тканей, до настоящего времени данной проблеме уделяется незаслуженно мало внимания.

Одной из наиболее часто встречающихся нозологических форм поражения околосуставных мягких тканей являются бурситы. Удельный вес этой патологии в общей структуре болезней опорно-двигательного аппарата весьма высок, поэтому данная патология привлекает к себе пристальное внимание специалистов. Представления о ней изменились и дополнились в результате исследований последнего времени. Зачастую бурситы справедливо считались типичной патологией представителей определенных профессий, которые и обуславливают локализацию процесса: локтевые суставы чаще поражаются у кожевников, граверов, полировщиков, чеканщиков; коленные – у плиточников, паркетчиков, шахтеров; плечевые – у кузнецов, грузчиков; бурсит передней поверхности лопатки – у землекопов и пыльщиков; пяточной бурсит – у продавцов и балерин [5–7]. Однако профессиональные бурситы – это только часть проблемы патологических процессов, с которыми сталкиваются врачи как амбулаторной, так и стационарной практики.

Согласно современным представлениям, ключевым фактором в развитии бурсита является механическое повреждение околосуставной сумки, реже – инфекция, нарушения обмена веществ, интоксикация, аллергические реакции, аутоиммунные процессы. Механическое

повреждение может быть связано с действием чрезмерной нагрузки или снижением толерантности к прежней нагрузке при возрастных изменениях [8]. Механическая нагрузка на синовиальную сумку приводит к увеличению продукции синовиальной жидкости, обеспечивая тем самым необходимую амортизацию структурных элементов.

Структура синовиальной сумки благоприятна для развития воспаления. Она представляет собой узкую щелевидную полость, выстланную синовиальной оболочкой, ограниченную от окружающих тканей капсулой и заполненную синовиальной жидкостью. Такие особенности обеспечивают присоединение инфекционного компонента и формирование воспалительных инфильтратов. Синовиальные макрофаги играют ключевую роль в формировании иммунного ответа и могут быть активированы посредством самых разных провоспалительных факторов, поэтому постоянная антигенная стимуляция синовиальной оболочки может способствовать развитию хронического бурсита [5, 8, 9].

В клинической практике существуют классификации бурсита разной обусловленности [5]:

- с учетом локализации (локтевого, коленного, плечевого сустава и т. д.) и названия пораженной бурсы;
- в зависимости от клинического течения: острый, подострый, хронический бурсит;
- асептический (неинфицированный) и инфицированный бурсит;
- с учетом возбудителя: специфический (при сифилисе, туберкулезе, бруцеллезе, гонорее) и неспецифический бурсит;
- по характеру экссудата: серозный (плазма с примесью небольшого количества форменных элементов крови), гнойный (микроорганизмы, разрушенные клетки, распавшиеся лейкоциты), геморрагический (жидкость с большим количеством эритроцитов) и фибринозный (с высоким содержанием фибрина) бурсит.

Клинические проявления бурситов обусловлены особенностями строения и функции сустава, вокруг которого расположены синовиальные сумки. Ведущим симптомом бурсита является возникшая в месте поражения округлая флюктуирующая припухлость, болезненная при пальпации, с явлениями локальной гипертермии. Кроме этого, клинически бурситы характеризуются наличием болевого синдрома, заметно снижающего качество жизни пациентов.

В большинстве случаев длительность заболевания ограничивается одной-двумя неделями и серьезной опасности для здоровья человека не представляет. Однако при присоединении микробной флоры и дальнейшем развитии воспалительного процесса серозное воспаление быстро переходит в гнойную форму. Распространение гнойного процесса на окружающие ткани может протекать по типу флегмонозного воспаления с некрозом стенки сумки и образованием подкожных и межмышечных флегмон. В запущенных случаях образуются длительно незаживающие свищи. Прорыв гноя в полость сустава приводит к развитию гнойного артрита.

Наиболее часто встречается бурсит локтевых синовиальных сумок и синовиальных сумок плечевого, тазобедренного и коленного суставов, а также области ахиллова сухожилия. Бурсит локтевого сустава в большинстве случаев представляет следствие хронической травмы при занятиях спортом или в процессе профессиональной деятельности. При этом поражается в основном подкожная синовиальная сумка локтевого отростка, реже – лучеплечевая синовиальная сумка латерального надмыщелка [7, 8].

В области плечевого сустава наиболее часто поражаются сумки, не сообщающиеся с полостью сустава, – подкожная акромиальная, поддельтовидная и субакромиальная. Жалобы сводятся к болям при отведении и вращении верхней конечности. Особенно болезненно протекает бурсит поддельтовидной сумки [7, 10].

Бурсит в области тазобедренного сустава отличается тяжестью течения. Чаще подвергается воспалению глубоко расположенная подвздошно-гребешковая сумка, находящаяся между мышцами и суставной капсулой, а также поверхностная или глубокая синовиальные сумки в области большого вертела бедренной кости. Бурситы данных локализаций сопровождаются болями в области тазобедренного сустава, усиливающимися при ходьбе, особенно в начале движения, локальной болезненностью при пальпации в области большого вертела. Активные движения, особенно наружная ротация и отведение, остро болезненны.

Подвздошно-поясничный бурсит связан с воспалением синовиальной сумки, расположенной между подвздошно-поясничной мышцей и передней поверхностью тазобедренного сустава. Сумка имеет большие размеры и в ряде случаев сообщается с полостью сустава. При накоплении в ней значительного количества экссудата она может определяться в паху в виде опухолевидного образования. Бурсит сопровождается болями в области тазобедренного сустава. Сдавление растянутой сумкой бедренного нерва может привести к появлению болей и парестезий в бедре [8, 11].

Появление ограниченной припухлости в области коленного сустава отмечается при поражении синовиальных сумок. Так, в подколенной области может быть обнаружено ограниченное эластичное образование, связанное с воспалением полуперепончато-икроножной сумки (киста Бейкера). У некоторых больных она достигает больших размеров и может распространяться на голень. Ограниченная припухлость в области надколенника характерна для препателлярного бурсита. Развитие инфрапателлярного бурсита приводит к формированию кистовидного образования, которое выпячивается по обе стороны от собственной связки надколенника. Бурсит «гусиной лапки» представляет собой воспаление синовиальных сумок, расположенных в области прикрепления к большеберцовой кости сухожилий полусухожильной, портняжной и стройной мышц. Обычно он не сопровождается значительной припухлостью, но вызывает боли при нагрузке и локальную болезненность при пальпации в зоне поражения [6, 8, 11, 12].

Следствием большой физической нагрузки может быть бурсит в зоне ахиллова сухожилия. Бурсит данной локализации сопровождается болью вблизи места прикрепления ахиллова сухожилия к пяточной кости. Объективно в данной области определяются припухлость, гиперемия кожи, локальная болезненность при пальпации [11].

Особое внимание следует уделить своевременному лечению бурситов, поскольку недостаточная эффективность лечебных мероприятий ведет к длительным срокам нетрудоспособности, а у 35–50% больных, согласно литературным данным, – к частому развитию рецидивирующих и хронических форм [1, 4, 5, 8, 9]. Следствием этого может быть возникновение стойких функциональных нарушений, которые в значительной мере ограничивают физическую активность, в том числе трудоспособность, оказывают негативное влияние на качество жизни пациентов.

Обязательным условием эффективного лечения бурсита является устранение нагрузки на пораженную

зону. Характер ограничения нагрузки зависит от тяжести заболевания и локализации пораженного очага.

Традиционно лечение бурсита начинается с назначения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) (рис. 1). НПВС включены в программу патогенетической терапии бурситов как один из основных компонентов.

Механизм противовоспалительного действия нестероидных средств – единый для всех препаратов этой группы, основан на торможении синтеза медиаторов воспаления – простагландинов за счет угнетения активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ) [2, 8, 9].

Учитывая многообразие существующих препаратов, выбор одного из них может представлять трудности, требует внимания к каждому отдельному случаю. Подбор НПВС осуществляется эмпирически, с учетом выраженности анальгетического и противовоспалительного эффекта, длительности действия, индивидуальной переносимости препарата. При отсутствии эффекта в течение

Найз®



**Нестероидный
противовоспалительный
препарат нового поколения
(селективный ингибитор ЦОГ-2)**

Таблица 1. Классификация НПВС

| Производные | Основные представители |
|-----------------------------------|---|
| Салицилаты | а) ацетилированные: – ацетилсалициловая кислота (АСК) – лизинмоноацетилсалицилат б) неацетилированные: – салицилат натрия – холинсалицилат – салициламид – долобид – дисалцид – трилисат |
| Пиразолидины | – азапропазон – клофезон – фенилбутазон – оксифенилбутазон |
| Производные индолуксусной кислоты | – индометацин – сулиндак – этодалак |
| Производные фенилуксусной кислоты | – диклофенак натрия – диклофенак калия – фентиазак – лоназалак кальция |
| Производные антралиновой кислоты | – меклофенамовая кислота – толфенамовая кислота |
| Оксикамы | – пироксикам – теноксикам – мелоксикам – лорноксикам |
| Алканоны | – набуметон |
| Производные пропионовой кислоты | – ибупрофен – напроксен – натриевая соль напроксена – кетопрофен – флурбипрофен – фенопрофен – фенбуфен – тиапрофеновая кислота |
| Пирозолоновые производные | – азапропазон – клофезон |
| Производные сульфонида | – нимесулид – цефекоксид – рофекоксид |



Доверие, основанное на опыте



*<http://Int.imshealth.com>

5–7 дней препарат следует заменить нестероидным средством другой химической группы (табл. 1) [2].

Несмотря на многообразие препаратов, идеального нестероидного противовоспалительного лекарственного средства не существует. Тем не менее результаты проведенных исследований, а также оценка динамики применения НПВС позволяют выделить определенных лидеров. Один из таких препаратов группы НПВС – нимесулид (Найз®). В отличие от большинства НПВС нимесулид селективно ингибирует провоспалительную изоформу ЦОГ-2 и не влияет на физиологическую ЦОГ-1 [13], он является первым из синтезированных селективных ингибиторов ЦОГ-2 [14]. Еще одно преимущество при назначении нимесулида – его неокислотное происхождение (в молекуле нимесулида карбоксильная группа заменена сульфанилидом), что обеспечивает дополнительную защиту слизистой оболочки ЖКТ [14, 15]. Анальгетическая активность нимесулида близка к таковой у индометацина, диклофенака, пироксикама. Нимесулид также обладает рядом фармакологических эффектов, не зависящих от блокады ЦОГ-2. В частности, он подавляет гиперпродукцию главных провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, ФНО-α), фермент фосфодиэстеразу-4 и тем самым снижает активность макрофагов и нейтрофилов, играющих принципиальную роль в патогенезе острой воспалительной реакции [14, 15].

Согласно высказыванию британского профессора К. Рейнфорда, «нимесулид является НПВС, оказывающим обезболивающее, противовоспалительное и жаропонижающее действие благодаря уникальным химическим и фармакокинетическим свойствам и обладающим многофакторным механизмом действия, который выходит за пределы его селективной ингибиторной активности в отношении фермента ЦОГ-2» [16].

Для усиления терапевтического эффекта и быстрого купирования воспалительного и болевого синдрома

важно использовать комплексный подход в лечении. Доказано, что совместное применение Найза – таблеток и Найз геля усиливает лечебный эффект и способствует быстрому купированию боли и воспаления [17]. Основа Найз геля представлена изопропиловым спиртом, который позволяет действующему веществу быстро проникать глубоко в ткани, непосредственно к очагу воспаления. И уже через 15 мин лекарство практически полностью всасывается с поверхности кожи и концентрируется в месте воспаления.

Препарат Найз® (нимесулид) выпускается в двух формах – в форме таблеток 100 мг для перорального применения и в виде 1% геля для наружного локального применения [18].

Таким образом, многообразие форм поражения внесуставных мягких тканей, их высокая распространенность и социальная значимость обуславливают актуальность проблемы диагностики и лечения бурситов. Своевременность и полноценность лечения позволяют избежать развития затяжных и рецидивирующих форм заболевания.

Среди многообразия НПВС, являющихся препаратами выбора в лечении бурситов, нимесулид претендует на одно из первых мест по эффективности лечения.

Сочетанное применение пероральных и локальных форм НПВС улучшает результаты лечения при упорно и тяжело протекающем заболевании.

Литература

1. Бабаева А.Р. Современные подходы к патогенетической терапии заболеваний внесуставных мягких тканей // Терапевтический архив. 1997. Т. 69. № 5. С. 82–84.
2. Зборовский А.Б., Бабаева А.Р. Новые подходы к лечению заболеваний внесуставных мягких тканей // Терапевтический архив. 1997. № 5. С. 82–84.
3. Куршева Е.В. Проспективные эпидемиологические исследования хронической боли // Боль и ее лечение. 1998. № 9. С. 27–28.
4. Reveille J.D. Soft-tissue rheumatism: diagnosis and treatment // Am. J. Med. 1997. Vol. 102 (1A) P. 23–29
5. Воргуль В.Н. Лечение острого и хронического бурсита // Клиническая хирургия. 1987. № 12. С. 56.
6. Coggon D., Palmer K.T., Walker-Bone K. Occupation and upper limb disorders // Rheumatology. 2000. Vol. 39. P. 1057–1059.
7. Salzman K.L., Lillegard W.A., Butcher J.D. Upper extremity bursitis // Am. Fam. Physician. 1997. Vol. 56. (7). P. 1797–1812.
8. Ивашкин В.Т., Султанов В.К. Болезни суставов. Пропедевтика, дифференциальный диагноз, лечение. М.: Литера, 2005. С. 445–448.
9. Жижин Ф.С. Бекмачев В.И. Амбулаторное лечение хирургических заболеваний // Ижевск: Экспертиза, 2001. 140 с.
10. Santavirta S., Konttinen Y.T., Antti-Poika I. et al. Inflammation of the subacromial bursa in chronic shoulder pain // Arch. Orthop. Trauma Surg. 1992. Vol. 111 (6). P. 336–340.
11. Олюнин Ю.А. Заболевания внесуставных мягких тканей. Патогенез, клиника, лечение // РМЖ. 2007. № 26. С. 20–23.
12. Данилова И.М. и др. Динамика сонографических и морфологических изменений при формировании кисты Бейкера // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2001. № 1. С. 29–32.
13. Шавловская О.А. Возможности применения препарата Найз в клинической практике // РМЖ. 2013. № 10. С. 5–12.
14. Каратеев А.Е. Нимесулид – универсальный анальгетик с хорошей переносимостью // РМЖ. 2014. № 28. С. 20–28.
15. Насонов Е.Л. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата Нимесулид: новые данные // РМЖ. 2001. № 15. С. 6–8.
16. Rainsford K.D. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus // Curr Med Res Opin. 2006 Jun. Vol. 22 (6). P. 1161–1170.
17. Бадокин В.В. Применение Нимесулида в ревматологической практике: фокус на безопасность // РМЖ. 2011 № 31. С. 1964–1968.
18. Алексеева Л.И., Каратеев А.Е., Попкова Т.В. и др. Эффективность и безопасность длительного применения нимесулида у больных остеоартрозом: результаты 12-месячного открытого контролируемого исследования ДИНАМО (Длительное Использование Нимесулида при Артрозе Многофакторная Оценка) // Научно-практическая ревматология. 2009. № 4. С. 64–72.



Рекомендованная терапия остеоартрита: новые решения старых задач

Профессор А.В. Наумов^{1,2}, к.м.н. Н.О. Ховасова¹

¹ МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва

² Российская академия естествознания, Москва

Для цитирования. Наумов А.В., Ховасова Н.О. Рекомендованная терапия остеоартрита: новые решения старых задач // РМЖ. 2016. № 3. С. 197–202.

Последнее десятилетие значительно расширило наш взгляд на клиническую проблему остеоартрита (ОА).

Многолетние дебаты о происхождении заболевания закончились уверенной победой теории медленно прогрессирующего воспаления в тканях сустава в совокупности с субхондральной резорбцией, что и определяет клиническое прогрессирование ОА (рис. 1).

Большие эпидемиологические и наблюдательные исследования последних лет продемонстрировали крайне низкий процент (не более 50%) больных с успешным лечением болевого синдрома при ОА.

Традиционная клиническая практика ограничивает протокол врачебных интервенций лишь назначением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), и не более пятой части больных назначают симптоматические медленнодействующие средства.

Важной стратегической ошибкой ведения больных с ОА является неиспользование немедикаментозных методов лечения. В то же время анализ метаданных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ)

демонстрирует самый высокий уровень доказательности и рекомендательности с максимальным клиническим эффектом среди всех медикаментозных и немедикаментозных средств именно у лечебных регулярных физических упражнений.

Следует отметить, что парацетамол, рекомендованный в качестве обезболивающего средства первой линии при ОА большинством современных международных рекомендаций, в РФ назначается довольно редко или в дозах менее рекомендованных (боль при ОА требует назначения парацетамола в дозе 2–4 г в сутки).

Увеличение контингента пациентов с сосудистой коморбидностью требует пересмотра регламента назначения НПВП в данной группе.

Большинство экспертов РФ, в соответствии с «Клиническими рекомендациями Консенсуса экспертов РФ по ведению ОА с коморбидностью» (2015), указывают, что назначение НПВП всегда сопровождается повышением общего сосудистого риска, а сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются относительными противопоказаниями к НПВП.

Недавно опубликованная работа, оценивающая целый ряд качественных РКИ, выделила категории больных с абсолютными противопоказаниями к НПВП, т. е. состояниями, при которых данная группа средств резко увеличивает кардиоваскулярный риск. Это касается следующих ситуаций:

1. Больные, перенесшие аортокоронарное шунтирование (АКШ), стентирование или другие чрескожные коронарные вмешательства, реконструктивные операции на сонных, мозговых и позвоночных артериях – противопоказание к приему НПВП на протяжении всей жизни.

2. Больные с фибрилляцией предсердий.

3. Больные с дестабилизированной хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

4. Совместное применение ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела, а также в сочетании с прямыми оральными антикоагулянтами.

5. Прием прямых оральными антикоагулянтов.

Риск тромбэмболических осложнений при приеме НПВП значительно превышает положительные эффекты. И если большинство заболеваний сердечно-сосудистой системы не являются абсолютными противопоказаниями для назначения НПВП, то вышеуказанные обстоятельства требуют **полного запрета** в терапии препаратов этой группы.

Решение практической задачи адекватного обезболивания пациентов с ОА и сосудистой коморбидностью заключается в назначении пациентам комбинированной стратегии, включающей:

- местные формы НПВП;
- местные формы лидокаина;
- немедикаментозные интервенции;

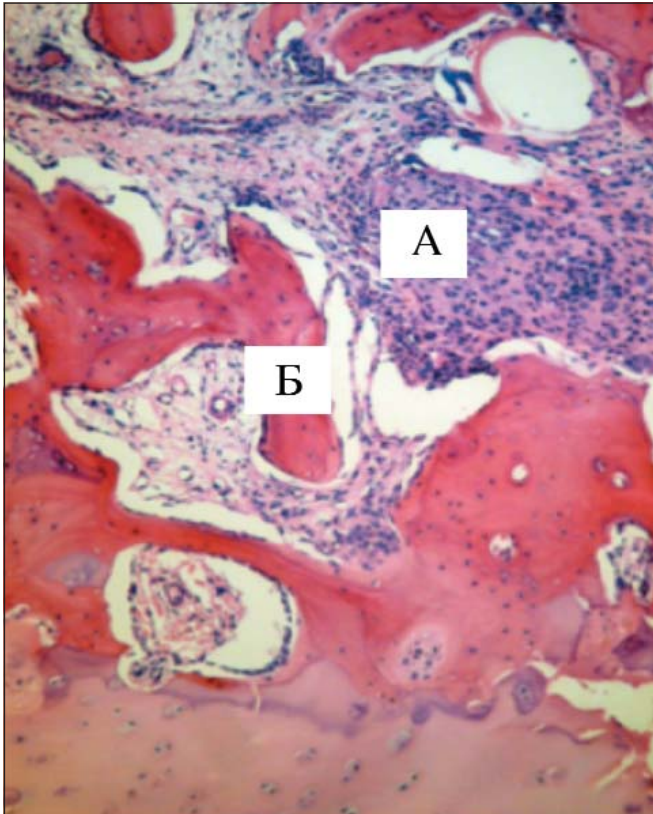


Рис. 1. Гистология тазобедренного сустава (после тотального эндопротезирования в связи с тяжелым ОА у больного с сосудистой коморбидностью).

А – воспаление хряща; Б – субхондральная резорбция

- коррекцию нейропатического и психогенного компонента боли;
- на фоне длительного приема симптоматических медленнодействующих препаратов;
- при необходимости назначение парацетамола (доза определяется потребностью пациента в интервале 1–4 г в сутки).

Наиболее ответственным аспектом комплексной фармакотерапии является выбор симптоматических медленнодействующих препаратов. Сегодня на отечественном рынке доступны следующие средства данной группы: диацереин, хондроитина сульфат (ХС), глюкозамина гидрохлорид в комбинации с ХС, глюкозамина сульфат, неомыляемые соединения авокадо и сои.

В аспекте терапии, альтернативной НПВП, следует рассмотреть диацереин (Диафлекс), зарегистрированный в РФ как препарат указанной группы.

В то же время доказанным эффектом диацереина, отличающим его от других представителей нестероидных препаратов, является ингибирование синтеза интерлейкина (ИЛ) -1.

Важным клиническим обстоятельством для диацереина можно считать его оптимальный профиль безопасности и отсутствие значимого влияния на синтез простагландинов, что отменяет риск таких побочных эффектов, как НПВП-гастропатия и тромбообразование.

Логичным представляется вопрос, как без блокады синтеза простагландинов (ЦОГ-опосредованной) препарат обладает обезболивающим действием и может быть отнесен к классу НПВП?

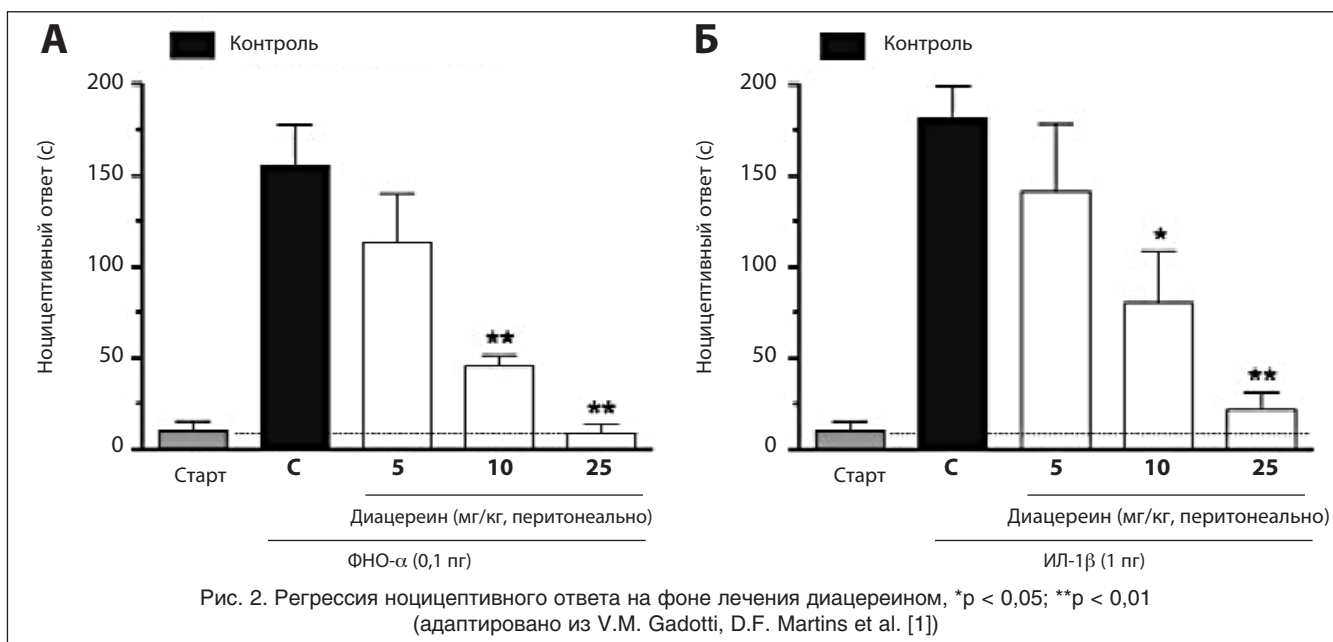
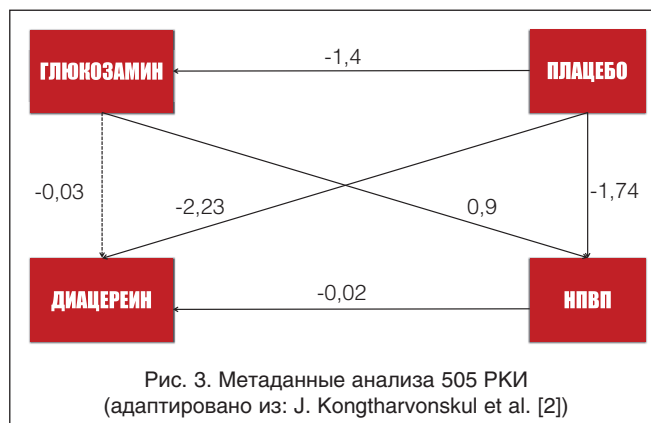
Исследование последних лет выявили способность диацереина снижать ноцицепцию в поврежденной ткани (рис. 2) и ИЛ-зависимый синтез нейромедиаторов в дорзальном роге спинного мозга, где болевой импульс передается с первичных на вторичные волокна, тем самым удлиняя нейротрансмиссию и таким образом снижая интенсивность болевых ощущений.

Итак, НПВП снижают ноцицептивный ответ посредством блокады синтеза простагландинов в ферментах циклооксигеназы, а диацереин снижает ноцицептивный ответ посредством ингибции синтеза провоспалительных медиаторов (ИЛ-1 β). Отсутствие эффекта в отношении простагландинов обеспечивает безопасность данного лекарственного препарата.

Диацереин, пожалуй, является препаратом с самой большой историей РКИ; так, метаанализ 505 РКИ, представленные J. Kongtharvonskul в 2015 г., демонстрируют сопоставимый эффект диацереина с НПВП и значимое превосходство над плацебо (рис. 3) [2].

Интересные сведения получены в исследовании A. Torina et al. (2015), где были продемонстрированы системные эффекты диацереина. Так, на экспериментальных животных было установлено достоверное регрессирование ремоделирования миокарда левого желудочка после острого инфаркта миокарда (рис. 4) [3].

Данные результаты были обоснованы системным снижением синтеза провоспалительных цитокинов на



фоне применения диацереина. В работе было показано снижение экспрессии генов провоспалительных медиаторов (рис. 5).

Таким образом, установлена способность диацереина снижать экспрессию генов провоспалительных медиаторов, что не только уменьшает интенсивность болевого синдрома при ОА, но и оказывает ряд дополнительных положительных эффектов, связанных с уменьшением уровня системного воспаления, что важно у коморбидных больных.

В нашей клинике мы провели клиническое исследование эффективности, безопасности и дополнительных преимуществ диацереина – Диафлекс (Rompharm Company) у больных с сердечно-сосудистой коморбидностью, при наличии абсолютных противопоказаний к назначению НПВП.

Материал и методы исследования

Проведен скрининг 187 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической болью вследствие ОА.

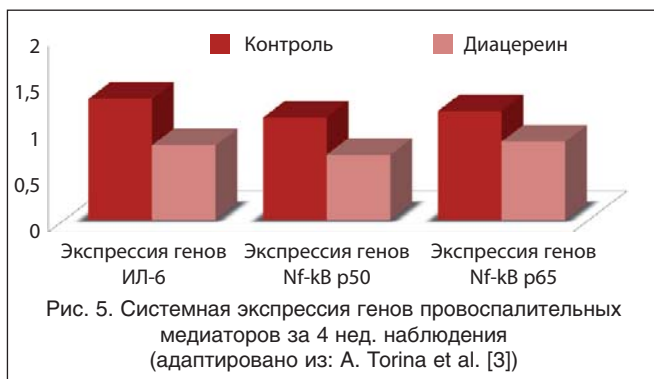
Критерии включения: ИБС (постинфарктный кардиосклероз, мерцательная аритмия, стенокардия напряжения, состояние после оперативных пособий на коронарных сосудах) в сочетании с хронической болью вследствие ОА, интенсивность боли по 100-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ) более 40 баллов, прием комбинированной антиагрегантной терапии, в т. ч. прямых оральных антикоагулянтов.

Критерии исключения: тяжелое состояние больных, острые осложнения ИБС в течение последних 2-х мес., ИМТ > 35 кг/м², онкологические заболевания, болезни крови, коллагенозы, лихорадка, антибиотик-ассоциированная диарея, частые эпизоды диареи вследствие патологии поджелудочной железы, ХСН IV класса по NYHA, когнитивные нарушения тяжелой степени (анализ MMSE).

В исследование включены 60 больных с сочетанием разных форм ИБС с ОА, клиническим проявлением которого была хроническая боль. Все пациенты имели противопоказания к назначению НПВП (прием оральных антикоагулянтов, перенесенное АКШ и прием двойной антиагрегантной терапии).

Больные были рандомизированы на две сопоставимые группы. В 1-ю группу включены 30 больных, средний возраст которых составил 72,3±8,5 года, среди них 10 (33,3%) мужчин. В качестве базисной противовоспалительной терапии больным был рекомендован Диафлекс в дозе 100 мг в сутки (по 50 мг в 2 приема). При недостаточном обезболивании больным назначался дополнительный прием парацетамола в титруемой дозе от 1 до 4 г в сутки (2–8 таблеток).

Во 2-ю группу включены 30 больных, средний возраст которых составил 71,6±9,3 года, среди них



10 (33,3%) мужчин. В качестве обезболивания больным был рекомендован парацетамол в титруемой дозе от 1 до 4 г в сутки (2–8 таблеток).

Кроме того, всем больным в группах были назначены местные формы НПВП (кетопрофен или диклофенак гель), пластырь с лидокаином на болезненные суставы. Проводилась индивидуальная консультация со специалистом лечебной физкультуры с определением допустимого уровня лечебной физической нагрузки.

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Всем больным 1-й группы проводилось исследование гормонов щитовидной железы методом иммуноферментного анализа (ИФА). Референсные величины: тиреотропный гормон (ТТГ) – 0,35–5 мМЕ/мл; Т₃ – 1,0–2,8 нмоль/л; Т₄ – 53–158 нмоль/л.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

| Показатели | 1-я группа, n=30 | 2-я группа, n=30 |
|--|------------------|------------------|
| Возраст, годы | 72,3±8,5 | 71,6±9,3 |
| Пол | мужчины | 10 |
| | женщины | 20 |
| ИМТ, кг/м ² | 30,75±1,3 | 29,2±2,1 |
| Различные формы ИБС* | 100 % | |
| Артериальная гипертензия | 100 % | |
| Постоянная форма фибрилляции предсердий | 18 (60%) | 16 (53,3%) |
| Перенесенное АКШ | 10 (33,3%) | 10 (33,3%) |
| Двойная антиагрегантная терапия (АСК+клопидогрел) | 13 (43,3%) | 13 (43,3%) |
| Получают ривароксабан | 17 | 16 |
| Сахарный диабет 2-го типа | 12 (40%) | 14 (46,7%) |
| ХСН 2-3 ФК по NYHA | 16 (53,3%) | 13 (43,3%) |
| Общий холестерин крови, ммоль/л | 6,3±1,8 | 6,1±1,9 |
| Коморбидная патология | | |
| Хроническая ишемия головного мозга | 15 (50%) | 14 (46,7%) |
| ХОБЛ. Хронический обструктивный бронхит | 4 (13,3%) | 5 (16,7%) |
| Анемия | 2 (6,7%) | 1 (3,3%) |
| Хроническая венозная недостаточность | 7 (23,3%) | 8 (26,7%) |
| Индекс коморбидности Чарльстон | 7,2 | 6,7 |
| * Постинфарктный кардиосклероз, мерцательная аритмия, стенокардия напряжения | | |

Таблица 2. Тяжесть ОА в группах

| Показатели | 1-я группа, n=30 | 2-я группа, n=30 |
|--|--------------------------------|------------------|
| Интенсивность боли по ВАШ (0–100) | 74,5±11,4 | 69,7±12,8 |
| WOMAC | боль | 711,6±14,7 |
| | функциональная недостаточность | 643,7±19,8 |
| | 587,5±17,4 | 519,8±16,3 |
| II стадия Kellgren – Lawrence | 16 | 12 |
| III стадия Kellgren – Lawrence | 14 | 18 |
| Локализация (коллено/т/б сустав/кость) | 26/8/13 | 23/6/14 |

В 10 (33,3%) случаях уровень ТТГ превышал референсные значения, в 26 (86,7%) случаях уровень T_3 был ниже референсных значений. Средние значения ТТГ, T_3 , T_4 у больных 1-й группы составили 5,2 мМЕ/л, 0,72 нмоль/л, 120,3 нмоль/л соответственно.

На старте исследования тяжесть и интенсивность клинических симптомов ОА также была сопоставима по группам (табл. 2).

Контрольные визиты больных осуществлялись на 14, 30, 60 и 90-й дни терапии, при этом проводилось общемедицинское обследование больных, оценивалась интенсивность боли по ВАШ и анкете WOMAC, анализировалась потребность в приеме парацетамола, регистрировались побочные эффекты.

Особое внимание в исследовании уделялось влиянию диацереина на системный воспалительный ответ у пациентов с сосудистой коморбидностью. В начале и в конце исследования проводилось измерение концентрации С-реактивного белка (СРБ) и ИЛ-1 β в сыворотке крови больных.

Концентрация сывороточного СРБ измерялась на анализаторе «А-25» (Biosystems, Испания). Исследование основано на изучении степени агглютинации частиц латекса, покрытых антителами к человеческому СРБ. Степень агглютинации частиц латекса пропорциональна концентрации СРБ и может быть измерена посредством турбидиметрии. Норма 0–5 мг/л.

Метод определения ИЛ-1 β основан на твердофазном «сэндвич»-варианте иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител к ИЛ-1 β . Коэффициент вариации результатов определения содержания ИЛ-1 β в одном и том же образце с использованием набора «Интерлейкин-1 β -ИФА-Бест» не превышает 8%. Отклонение от расчетной величины концентрации ИЛ-1 β в образцах биологических жидкостей человека и культуральных средах не превышает 10% в диапазоне концентраций 5–250 пг/мл.

На старте исследования и на 90-й день изучались показатели коагулограммы, холестеринового и углеводного обмена в биохимической лаборатории ГКБ № 50 Москвы.

Полученные результаты

В ходе исследования установлено, что пациенты 1-й группы принимали дополнительно парацетамол достоверно реже и в меньших дозах, чем пациенты 2-й группы (табл. 3).

| Характеристики | 1-я группа, n=30 | 2-я группа, n=30 |
|--|------------------|------------------|
| Кол-во дней приема парацетамола с 14-го по 30-й день исследования* | 7,6 | 14,5 |
| Средняя доза парацетамола в сутки на 1 пациента в 1-й месяц, г | 2,1 \pm 0,3 | 2,6 \pm 0,7 |
| Кол-во дней приема парацетамола во 2-й месяц* | 6,1 | 11,4 |
| Средняя доза парацетамола в сутки на 1 пациента во 2-й месяц, г | 1,5 \pm 0,7 | 2,3 \pm 0,3 |
| Кол-во дней приема парацетамола в 3-й месяц* | 4,2 | 9,7 |
| Средняя доза парацетамола в сутки на 1 пациента в 3-й месяц, г | 0,6 \pm 0,4 | 1,7 \pm 0,3 |

* Учитывали количество дней приема, даже если повторно рекомендовали одному и тому же больному

В сроки 60–90 дней исследования среди пациентов 1-й группы лишь 9 (30%) больным потребовалось дополнительное назначение парацетамола, против 14 (46,7%) больных во 2-й группе, при этом сроки приема также отличались – 4,2 и 9,7 дня соответственно. Доза парацетамола в 3-й месяц терапии среди пациентов 1-й группы составила 0,6 г в сутки, во 2-й группе – 1,7 г в сутки.

Анализ динамики интенсивности хронической боли выявил достоверную разницу в группах (рис. 6).

Как видно из рисунка 6, за первые 14 дней исследования нам удалось снизить интенсивность боли примерно одинаково в обеих группах. Однако, начиная с 30-го дня мы наблюдаем достоверное уменьшение интенсивности боли у пациентов только 1-й группы, тогда как во 2-й группе недостоверное снижение интенсивности боли отмечено в контрольных точках исследования. За весь срок исследования нам удалось снизить интенсивность боли на 79,8% в 1-й группе, и на 38,1% во 2-й ($p < 0,05$).

Анализ результатов по ВАШ демонстрирует схожий результат (рис. 7).

Достоверное, без межгрупповых отличий снижение интенсивности боли к 14-му дню исследования убедительно демонстрирует положительный результат комплексной терапии больных, с нацеленностью на полное нивелирование болевого синдрома у пациентов. С 14-го по 30-й день исследования 17 больных в 1-й группе и 22 больных во 2-й группе прекратили выполнять рекомендованный регулярный комплекс физических упражнений. В то же время 19 и 24 больных соответственно в 1-й и 2-й группе, прекратили использование местных форм обезболивающих средств. Вследствие этого к 30-му дню исследования у большинства пациентов обеих групп возросла интенсивность боли.

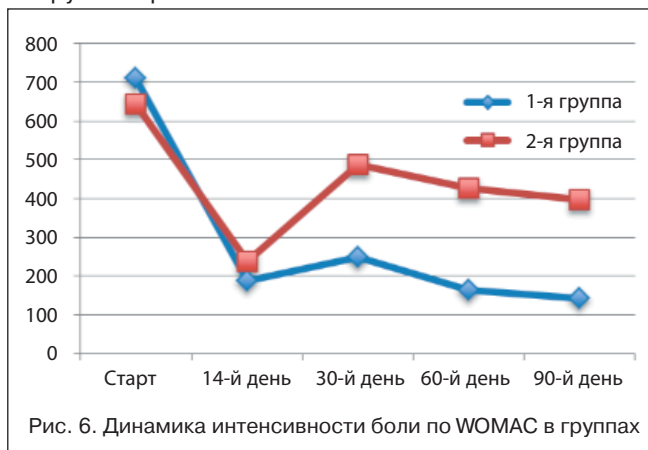


Рис. 6. Динамика интенсивности боли по WOMAC в группах

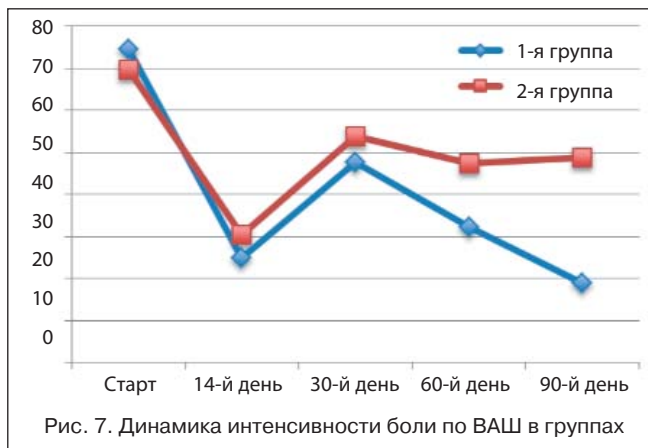


Рис. 7. Динамика интенсивности боли по ВАШ в группах

Начиная с 30-го дня исследования мы отметили достоверное снижение интенсивности боли у пациентов, принимающих диацереин, в то время как в контрольной группе снижение интенсивности боли было недостоверно.

За весь период наблюдения применение диацереина позволило сократить сроки приема парацетамола для достижения эффективного обезболивания.

Так, среди больных 1-й группы за 90 дней терапии лишь 43,3% пациентов понадобилось дополнительное назначение парацетамола на срок $17,9 \pm 2,3$ дня. Во 2-й группе 90% пациентов нуждались в дополнительном назначении парацетамола на срок $35,6 \pm 4,7$ дня.

Таким образом, назначение диацереина (Диафлекс) в дозе 100 мг в сутки приводит к достоверному снижению интенсивности боли к 30-му дню лечения. За 3 мес. терапии удается нивелировать интенсивность боли у большинства больных на 80%.

Побочных эффектов проведенной терапии за время исследования в обеих группах выявлено не было. Анализ некоторых показателей коагулограммы (рис. 8) также демонстрирует отсутствие значимых влияний на показатели свертывающей системы крови, что также подчеркивает безопасность терапии диацереином и парацетамолом у больных, принимающих новые оральные антикоагулянты или двойную антиагрегантную терапию, а также у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Анализ липидограммы демонстрирует отсутствие значимой и достоверной динамики в группах (табл. 4). Следует учесть, что все больные в исследовании получали статины (аторвастатин), а исходный уровень холе-

стераина не был значительно увеличен. При этом отмечено снижение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) у пациентов 1-й группы в большей степени, чем в контрольной группе.

Обращает на себя внимание достижение целевого уровня глюкозы крови у больных 1-й группы, в то время как во 2-й группе динамика незначительная.

Одним из объяснений достижения целевых уровней ЛПНП и глюкозы у больных 1-й группы может быть фармакологическое действие диацереина на рецепторы к ИЛ-1 и, тем самым, влияние на системный воспалительный ответ, являющийся отражением патогенетического механизма развития коморбидности.

Выявлено снижение концентрации СРБ у пациентов 1-й группы на 76,7% ($p=0,04$; $11,6 \pm 1,7$ мг/л на старте против $2,7 \pm 0,4$ мг/л через 90 дней, рис. 9). Среди больных 2-й группы отмечено недостоверное увеличение

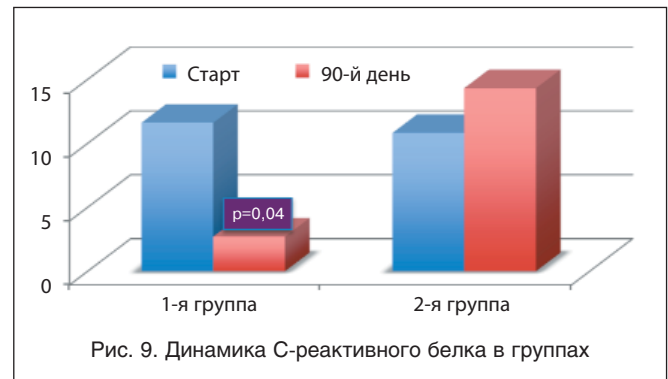


Рис. 9. Динамика С-реактивного белка в группах

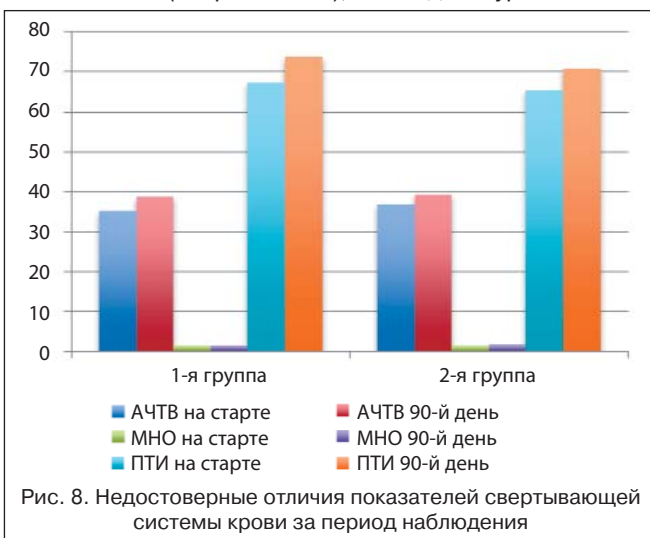


Рис. 8. Недостоверные отличия показателей свертывающей системы крови за период наблюдения

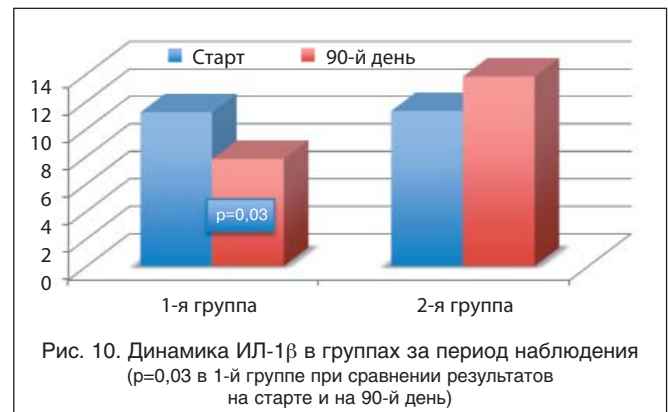


Рис. 10. Динамика ИЛ-1β в группах за период наблюдения ($p=0,03$ в 1-й группе при сравнении результатов на старте и на 90-й день)



Рис. 11. Динамика продукции тиреотропного гормона в группе больных, принимавших диацереин (разница отличий, $p=0,04$)

Таблица 4. Динамика некоторых биохимических показателей в группах за период наблюдения

| Показатели | 1-я группа | 2-я группа |
|-------------------------------|------------|------------|
| Общий холестерин на старте | 6,3 | 6,1 |
| Общий холестерин на 90-й день | 5,7 | 6,0 |
| ЛПНП на старте | 3,4 | 3,5 |
| ЛПНП на 90-й день | 2,7* | 3,2 |
| Глюкоза на старте | 6,9 | 6,7 |
| Глюкоза на 90-й день | 5,7* | 6,3 |
| АСТ старт/90-й день | 38,7/36,4 | 41,2/48,7 |
| АЛТ старт/90-й день | 26,3/31,8 | 28,2/34,6 |

* $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем.
АСТ – аспартатаминотрансфераза. АЛТ – аланинаминотрансфераза.

концентрации СРБ на 32,4% ($p=0,07$; $10,8\pm 2,1$ мг/л на старте против $14,3\pm 1,8$ мг/л через 90 дней).

Установлено, что у больных 1-й группы за 3 мес терапии произошло достоверное снижение уровня ИЛ-1 β (рис. 10), а во 2-й группе – недостоверное увеличение данного показателя.

Важным результатом исследования явилась положительная динамика продукции гормонов щитовидной железы. Так, уровень ТТГ через 90 дней составил 2,48 мМЕ/мл (динамика – 52,3%) (рис. 11).

Уровень Т₃ к концу исследования составил 0,99 нмоль/л, уровень Т₄ – 148,6, динамика показателей – 37,5 и 23,5% соответственно. В данном случае $p=0,05$ (рис. 12).

Следует отметить, что полученные нами результаты соответствуют данным, содержащимся в работе R. Jatwa and A. Kar (2009), где также при экспериментальном воспалении на фоне применения диацереина была достигнута положительная динамика по содержанию гормонов щитовидной железы (рис. 13) [4].

Этот эффект представляет особый интерес для клинической практики, поскольку гипотериоз, зачастую выявляемый у больных с сосудистой коморбидностью и являющийся фактором прогрессирования атеросклероза,

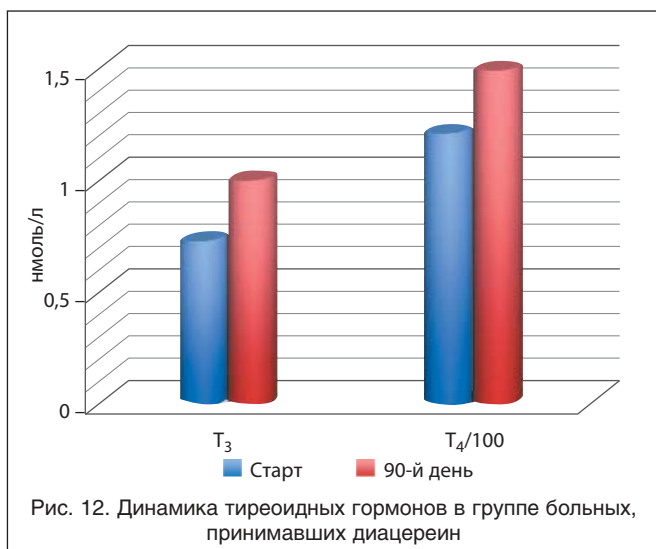


Рис. 12. Динамика тиреоидных гормонов в группе больных, принимавших диацереин



Рис. 13. Динамика содержания гормонов щитовидной железы
^a $p<0,001$ по сравнению с соответствующими контрольными значениями; ^x $p<0,001$ по сравнению с соответствующими значениями группы Каррагинана (адаптировано из: R. Jatwa, A. Kar [4])

за, требует поиска новых концептуальных методов коррекции.

Способность диацереина влиять на системное воспаление, снижая уровень провоспалительных медиаторов, возможно, является определяющим механизмом коррекции гипотериоза. Однако такие предположения требуют дополнительных контролируемых исследований и большего числа клинических подтверждений.

Выводы

1. Назначение диацереина (Диафлекс) в комплексной терапии больных с сочетанием ССЗ и хронической болью при ОА позволяет снизить интенсивность боли на 80% за 90 дней терапии ($p=0,03$), а также снизить дозу и сроки приема парацетамола на 71,5% ($p=0,04$) за тот же период для достижения оптимального обезболивания.

2. За период наблюдения нежелательные эффекты терапии не отмечены. Показатели свертывающей системы крови также не претерпели существенной динамики в обеих группах наблюдения.

3. Прием диацереина в течение 90 дней привел к снижению маркеров системного воспаления (СРБ на 76,7%, $p=0,04$; ИЛ-1 β на 30%, $p=0,04$), в то время как в контрольной группе (без диацереина) отмечено недостоверное увеличение концентрации данных маркеров.

4. Трехмесячная терапия диацереином сопровождалась лучшим гликемическим контролем у пациентов с СД 2-го типа. Уровень глюкозы в указанной группе снизился на 17,4% против 6% в группе контроля ($p=0,04$ в 1-й группе).

5. Среди пациентов, принимавших диацереин, отмечена положительная динамика содержания гормонов щитовидной железы, в том числе по ТТГ, с достоверным результатом.

Таким образом, накопленные к сегодняшнему дню данные позволяют выделить несколько преимуществ диацереина у коморбидных больных с ОА.

1. Доказанный симптом-модифицирующий эффект.
2. Эффект последствия.
3. Тканевые эффекты, опосредованные влиянием диацереина на системное воспаление:
 - а) коррекция метаболических нарушений;
 - б) коррекция гипотериоза;
 - в) модифицирующий эффект в отношении хрящевой и костной ткани.

Данные эффекты позволяют рекомендовать диацереин (Диафлекс) в качестве базисной терапии ОА у больных с коморбидными состояниями, в т. ч. при противопоказаниях к назначению НПВП. В последнем случае диацереин является полной альтернативой традиционным НПВП.

Литература

1. Gadotti V.M., Martins D.F. et al. Diacerein decreases visceral pain through inhibition of glutamatergic neurotransmission and cytokine signaling in mice // *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2012. Vol. 102 (4). P. 549–554.
2. Kongtharvonkul J., Anothaisintawee T., McEvoy M. et al. Efficacy and safety of glucosamine, diacerein, and NSAIDs in osteoarthritis knee: a systematic review and network meta-analysis // *Eur J Med Res*. 2015. Vol. 20 (1). P. 24.
3. Torina A., Reichert K., Lima F. et al. Diacerein Improves Left Ventricular Remodeling and Cardiac Function by Reducing the Inflammatory Response after Myocardial Infarction // *PLoS One*. 2015. Vol. 10 (3). e0121842.
4. Jatwa R., A. Kar. Anti-inflammatory and anti-peroxidative roles of diacerein are possibly mediated through an alteration in thyroid functions in animal model of inflammation // *Fundamental & Clinical Pharmacology*. Vol. 23 (4). P. 465–471. 4 Jun. 2009.

ДИАФЛЕКС

ДИАЦЕРЕИН КАПСУЛЫ 50 МГ № 30

НПВП НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

Курс на безопасность!



Для длительного контроля хронической боли и воспаления при заболеваниях костно-мышечной системы



Без рисков развития НПВП-гастропатий и тромбозмбolicеских осложнений



ROMPHARM COMPANY

Опыт применения 2-х генно-инженерных биологических препаратов в лечении гранулематоза с полиангиитом (клинический случай)

К.м.н. И.С. Буряк, К.Ю. Волков, к.м.н. А.К. Юркин, к.м.н. А.И. Жигулина

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург

Для цитирования. Буряк И.С., Волков К.Ю., Юркин А.К., Жигулина А.И. Опыт применения 2-х генно-инженерных биологических препаратов в лечении гранулематоза с полиангиитом (клинический случай) // РМЖ. Ревматология. 2016. № 3. С. 204–208.

Несмотря на достижения современной ревматологии, вопросы ведения пациентов с системными васкулитами, к числу которых относится гранулематоз с полиангиитом, остаются весьма актуальными на сегодняшний день.

Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) (ГПА) – тяжелое заболевание, в основе которого лежат некротизирующее гранулематозное воспаление с вовлечением верхних и нижних дыхательных путей и некротизирующий васкулит преимущественно сосудов мелкого и среднего калибра (капилляров, венул, артериол, артерий и вен). Часто развивается некротизирующий гломерулонефрит [1, 2].

Распространенность заболевания – 8,5 (2–12) на 1 млн населения. Средний возраст начала заболевания – 45 (21–76) лет. Территориально более распространен в странах Северной Европы [1].

Морфологически при ГПА полиангиит сопровождается полиморфно-клеточной гранулематозной воспалительной реакцией. Такая гранулематозная ткань помимо скопления нейтрофилов, окруженных антиген-презентирующими клетками, макрофагов, многоядерных гигантских клеток, CD4⁺CD28-эффektorных Т-клеток памяти Th1 типа, Т-клеток, секретирующих интерлейкин (ИЛ) -17, гистиоцитов и эозинофилов, содержит фокусы аутоантиген-специфичных CD20 В-лимфоцитов и плазматических клеток, способных продуцировать антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА). Кроме того, В-клетки являются источником цитокинов (ИЛ-6, -10, фактор некроза опухоли альфа, проявляют свойства антиген-презентирующих клеток, могут дифференцироваться в длительно живущие клетки памяти [1, 4]. Т-клетки являются источником разнообразных цитокинов, играющих ключевую роль на всех этапах реализации сложных механизмов АНЦА-ассоциированного сосудистого повреждения. Функциональный дефицит Т-регуляторных клеток лежит в основе хронического аутоиммунного воспаления при ассоциированных васкулитах (АНЦА-СВ) [1, 5].

Отличительный лабораторный признак ГПА – наличие АНЦА в сыворотке крови, причем более характерно выявление антител к протеиназе-3, хотя эти антитела определяются не у всех пациентов, могут отсутствовать в фазе ремиссии, а также могут быть выявлены и при других заболеваниях.

Международным стандартом определения АНЦА является поэтапное лабораторное обследование, включающее:

– непрямую иммунофлуоресценцию (НИФ) на нейтрофилах здоровых доноров, фиксированных этанолом;

– последующее подтверждение специфичности АНЦА (наличие антител к протеиназе-3 или миелопероксидазе) при помощи иммуноферментного анализа (ИФА) [1, 6].

Цитоплазматический тип свечения при НИФ (цАНЦА) или антитела к протеиназе-3 высокочувствительны и специфичны для ГПА (>90%) [7].

Классификационные критерии ГПА (требуется не менее 2-х из 4-х признаков):

1. Воспаление носа и полости рта (гнойные, кровянистые выделения из носа, язвы в полости рта).
2. Изменения в легких при рентгенологическом исследовании (узелки, инфильтраты, полости).
3. Изменения мочи (гематурия, эритроцитарные цилиндры в осадке мочи).

4. Данные биопсии (гранулематозное воспаление в стенке артерии или пери- и экстравазальном пространстве) [1, 3].

Для оценки клинической активности АНЦА-СВ предложен Бирмингемский индекс активности васкулита (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS). В зависимости от локализации поражения признаки заболевания разделены на 9 групп (табл. 1), при расчете индекса активности суммируются максимальные значения баллов, полученные в каждой группе (суммарный индекс не превышает 63 балла). При оценке активности принимают во внимание обусловленные васкулитом симптомы, имеющиеся на момент осмотра, а также появившиеся или прогрессирующие в течение последнего месяца [1, 8].

Фазы клинического течения АНЦА-СВ:

1. Активная фаза – BVAS ≤63 баллов.
2. Частичная ремиссия – уменьшение в результате проводимого лечения индекса клинической активности на 50% от исходного.
3. Полная ремиссия – 0–1 балл BVAS.
4. Умеренное обострение – появление клинических признаков заболевания с увеличением общей суммы баллов BVAS до 5.
5. Тяжелое обострение – вовлечение жизненно важных органов или систем (легких, почек, ЦНС, сердечно-сосудистой системы) с индексом активности >6 баллов, требующее активного патогенетического лечения [1, 4].

Рефрактерное течение – отсутствие обратного развития клинических проявлений заболевания или увеличение клинической активности, несмотря на проводимую в течение 6 нед. стандартную патогенетическую терапию циклофосфаном и глюкокортикоидами.

Без лечения прогноз у больных ГПА неблагоприятный, особенно при наличии поражения почек и/или легких. Интенсивная иммуносупрессивная терапия позволяет достичь ремиссии у большинства больных, однако у 40–60% из них на фоне поддерживающего лечения развиваются рецидивы ГПА, требующие повторного назначения индукционной терапии. Значительно реже заболевание приобретает молниеносное фульминантное течение с быстрым развитием угрожающих жизни осложнений, таких как легочное кровотечение, быстро прогрессирующий гломерулонефрит или острое повреждение почек.

Основная цель фармакотерапии – подавление иммунопатологических реакций, лежащих в основе заболевания для достижения полной ремиссии ГПА. Лечение подразделяют на 3 этапа:

- индукция ремиссии (короткий курс агрессивной терапии);
- поддержание ремиссии (длительная терапия иммуносупрессорами);
- лечение рецидивов [1, 8].

Основными препаратами в схеме лечения ГПА считаются цитостатические препараты, такие как циклофосфамид, метотрексат, азатиоприн, микофенолата мофетил, а также глюкокортикостероиды. Хирургическое вмешательство может потребоваться при деформации носа, стенозе гортани, обструкции слезных каналов, бронхиальном стенозе, дисфункции евстахиевых труб. План лечения каждому пациенту

составляется индивидуально, в соответствии с его формой заболевания, тяжестью проявлений и реакцией на терапию. Людям с вовлечением в процесс почек и тяжелым течением болезни чаще назначают циклофосфамид и преднизолон на начальном этапе. Через 3–6 мес. циклофосфан меняют на метотрексат или азатиоприн. Пациентам с мягкими формами заболевания назначают сочетание метотрексата с преднизолоном. Постепенно дозы этих препаратов уменьшают до минимальной поддерживающей в стадии ремиссии заболевания.

В последнее время хорошо себя зарекомендовали, особенно при рефрактерном течении заболевания, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), в частности ритуксимаб [5, 9, 10]. Появляются сообщения об успешном применении тоцилизумаба в лечении ГПА [11].

Ритуксимаб – химерное моноклональное антитело мыши/человека, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20. Этот антиген расположен на пре-В-лимфоцитах и зрелых В-лимфоцитах, но отсутствует на стволовых гемопоэтических клетках, про-В-клетках, нормальных плазматических клетках, клетках других тканей. Экспрессированный на клетке CD20 после связывания с антителом перестает поступать с клеточной мембраны во внеклеточное пространство. CD20 не циркулирует в плазме в виде свободного антигена и поэтому не конкурирует за связывание с антителом. Ритуксимаб связывается с антигеном CD20 на В-лимфоцитах

Таблица 1. Бирмингемский индекс клинической активности СВ

| 1. Системные проявления | Баллы | 4. ЛОР-органы | Баллы | 7. Желудочно-кишечный тракт | Балл |
|--|-------|---------------------------------------|-------|--|-------|
| 1. Миалгии/ артралгии/ артрит | 1 | 1. Выделения/затруд. нос. дыхания | 2 | 1. Боль в животе | 3 |
| 2. Лихорадка (<38,5°C) | 1 | 2. Синусит | 2 | 2. Кровавая диарея | 6 |
| 3. Лихорадка (>38,5°C) | 2 | 3. Носовое кровотечение | 4 | 3. Инфаркт кишечника | 9 |
| 4. Потеря массы тела (<2 кг) | 2 | 4. Кровяные корочки в носу | 4 | 4. Панкреатит/перфорация ж.п. | 9 |
| 5. Потеря массы тела (>2 кг) | 3 | 5. Выделения из ушей | 4 | максимально: 9 | |
| максимально: 3 | | 6. Средний отит | 4 | 8. Почки | Баллы |
| 2. Кожные покровы | Баллы | 7. Глухота | 6 | 1. Диастолическое АД > 90 мм рт.ст. | 4 |
| 1. Пурпура/ другой васкулит кожи | 2 | 8. Охриплость/ ларингит | 2 | 2. Протеинурия (>1г или > 0,2 г/с) | 4 |
| 2. Язвы | 4 | 9. Стеноз гортани | 6 | 3. Гематурия (>1эр.или>0,2эр./мл) | 8 |
| 3. Гангрена | 6 | максимально: 6 | | 4. Креатинин 125-249 мкмоль/л | 8 |
| 4. Множественные гангрены пальцев | 6 | 5. Легкие | Баллы | 5. Креатинин 250-499 мкмоль/л | 10 |
| максимально: 6 | | 1. Одышка/ астма | 2 | 6. Креатинин > 500 мкмоль/л | 12 |
| 3. Слизистые оболочки/ глаза | Баллы | 2. Узелки или фиброз | 2 | 7. Быстропрогрессирующий гломерулонефрит | 12 |
| 1. Язвы полости рта | 1 | 3. Инфильтрат | 4 | максимально: 12 | |
| 2. Язвы половых органов | 1 | 4. Кровохаркание | 4 | 9. Нервная система | Баллы |
| 3. Конъюнктивит | 1 | 5. Плевральный выпот/ плеврит | 4 | 1. Органические нарушения, деменция | 3 |
| 4. Эписклерит/ склерит | 2 | 6. Легочное кровотечение | 6 | 2. Периферическая нейропатия | 6 |
| 5. Увеит | 6 | максимально: 6 | | 3. Множественный двигательный мононеврит | 9 |
| 6. Отек/ геморрагии сетчатки | 6 | 6. Сердечно-сосудистая система | Баллы | 4. Судороги | 9 |
| 7. Ретро-орбитальная гранулема | 6 | 1. Шумы | 2 | 5. Инсульт | 9 |
| максимально: 6 | | 2. Отсутствие пульса | 4 | 6. Поражение спинного мозга | 9 |
| | | 3. Аортальная недостаточность | 4 | максимально: 9 | |
| | | 4. Перикардит | 4 | | |
| | | 5. ОИМ | 6 | | |
| | | 6. НК/ кардиомиопатия | 6 | | |
| | | максимально: 6 | | | |
| Общая максимально возможная сумма баллов: 63 | | | | | |

и инициирует иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток. Возможные механизмы клеточного лизиса включают комплемент-зависимую цитотоксичность, антитело-зависимую клеточную цитотоксичность и индукцию апоптоза. Число В-клеток в периферической крови после первого введения препарата снижается ниже нормы и начинает восстанавливаться у пациентов с гематологическими злокачественными заболеваниями через 6 мес., достигая нормальных значений через 12 мес. после завершения терапии, однако в некоторых случаях продолжительность периода восстановления количества В-клеток может быть больше. У пациентов с гранулематозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом снижение числа CD20-положительных В-клеток до уровня <10 клеток/мкл происходит после 2-х первых инфузий ритуксимаба и у большинства пациентов сохраняется на данном уровне в течение 6 мес.

Тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору ИЛ-6 из подкласса иммуноглобулинов IgG1. Тоцилизумаб селективно связывается и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6 (sIL-6R и mIL-6R). ИЛ-6 является многофункциональным цитокином, вырабатываемым различными типами клеток, и участвует в паракринной регуляции, системных физиологических и патологических процессах, таких как стимуляция секреции Ig, активация Т-клеток, стимуляция выработки белков острой фазы в печени и стимуляция гемопоэза. ИЛ-6 вовлечен в патогенез различных заболеваний, в т. ч. воспалительных заболеваний, остеопороза и новообразований.

Приводим случай собственного наблюдения пациента с ГПА, получавшего различную иммуносупрессивную терапию, в т. ч. с применением 2-х ГИБП: ритуксимаба и тоцилизумаба.

Пациент М., 75 лет, наблюдается в клинике факультетской терапии (ФТ) Военной медицинской академии (ВМА) с 2013 г. с диагнозом: «Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера), АНЦА-позитивный (анти-П3) с поражением легких (очаги распада в нижней доле правого легкого, пневмофиброз), почек (нефропа-

тия), суставов (полиартралгии), анемия, лихорадка, активность 2–3 ст. Дыхательная недостаточность 1 ст. Функциональная недостаточность суставов (ФНС) 1 ст. Хроническая болезнь почек (ХБП) С4 А3».

Считает себя больным с января 2012 г., когда впервые отметил подъемы температуры тела до 37,3–37,4°C по ночам. Вышеуказанные симптомы продолжались до апреля 2012 г. Амбулаторно выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК), выявлены множественные участки уплотнения легочной ткани правого легкого. С целью исключения микотической природы вышеуказанных образований консультирован микологом, исключена грибковая природа очагов в легком, рекомендовано повторное КТ-исследование легких через 3 мес. В январе 2013 г. повторно стала повышаться температура тела до 37,7–37,8°C, появились боли и отек плечевых, локтевых, коленных суставов, мелких суставов кистей. Принимал самостоятельно нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) с временным положительным эффектом. В апреле 2013 г. в связи с усилением болей в суставах, сохраняющейся лихорадкой госпитализирован в клинику военно-полевой терапии (ВПТ) ВМА. При обследовании выявлены протеинурия, гематурия, высокая острофазовая активность. На фоне проводимой инфузионно-метаболической терапии НПВП уменьшилась интенсивность суставного синдрома, нормализовалась температура тела. После выписки из клиники отмечался периодический подъем температуры тела до 39°C, сохранялись боли и отек вышеперечисленных суставов, появилось обильное отделяемое из носа. В мае 2013 г. очередная госпитализация в клинику ВПТ в связи с сохраняющимися миалгиями, артралгиями, субфебрильной лихорадкой. Впервые консультирован ревматологом, по рекомендации которого выполнен ряд обследований. Выявлен высокий титр цитоплазматического типа свечения АНЦА (цАНЦА) (1:1000), диагностирован АНЦА-ассоциированный васкулит. На фоне проводимой терапии (преднизолон 60 мг/сут, азатиоприн 100 мг/сут, пульс-терапия метилпреднизолоном 500 мг № 3, циклофосфамидом 600 мг однократно) достигнута положительная динамика в виде купирования лихорадки, миалгий, уменьшения общей слабо-



Рис. 1. КТ ОГК 18.09.2015



Рис 2. КТ ОГК 17.10.2015

сти. В июле и октябре 2013 г. дважды находился на стационарном лечении в клинике ФТ для оценки активности заболевания, коррекции проводимой терапии. Проведена гистологическая верификация диагноза (гистологическое исследование кожно-мышечного лоскута: в сосочковом и сосочково-ретикулярном слое наблюдаются разволокнение, небольшой отек и слабовыраженный фиброз, периваскулярная лимфогистиоцитарная, макрофагальная и лейкоцитарная инфильтрация, очаговая пролиферация эндотелия сосудов. Заключение: виллоэктазийный васкулит). Назначена поддерживающая терапия эндоксаном и преднизолоном. На фоне проводимой терапии сохранялись мочевого синдром, явления почечной недостаточности. Течение васкулита было расценено как рефрактерное. Принято решение направить пациента в антицитокиновый центр СПб МАПО с целью решения вопроса о проведении биологической анти-В-клеточной терапии. В марте 2014 г. выполнены 2 введения ритуксимаба 1000 мг. В качестве поддерживающей терапии назначены азатиоприн 100 мг/сут и преднизолон 10 мг/сут. Клинически была достигнута ремиссия. В конце 2014 г. проходил стационарное обследование и лечение в нефрологическом отделении СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. На амбулаторном этапе по рекомендации врача отменен азатиоприн, постепенно снижалась доза преднизолона до 5 мг/сут (в июле 2015 г.).

С 1.08.2015 г. – подъем температуры до фебрильных цифр, боль в подлопаточной области справа, усиливающаяся при глубоком вдохе, сухой кашель. 3.08.2015 госпитализирован в клинику ВПТ с диагнозом: «Внебольничная пневмония», начата антибактериальная терапия. При дальнейшем обследовании по данным КТ ОГК 6.08.2015: КТ-признаки абсцессов (дренированных) нижней доли правого легкого, воспалительных изменений костальной плевры на уровне нижней доли. Вентиляционные и интерстициальные изменения в нижних долях легких. Аортокоронаросклероз. В ходе обследования очаг деструкции в легочной ткани расценен как прогрессирование системного васкулита. Показания к выполнению инвазивных дренирующих операций отсутствовали. С 14 по 31.08.2015 пациент находился в клинике ВПТ с диагнозом: «АНЦА-ассоциированный васкулит с поражением легких, почек, суставов, нервной системы, анемия, лихорадка, активность 2–3 ст. ФНС 1 ст. ХБП 4 ст.». Проведена пульс-терапия солу-медролом № 3 с последующим переходом на пероральный преднизолон 40 мг/сут. Пациенту также проводился курс антибактериальной терапии: ванкомицин 1000 мг/сут, левофлоксацин 200 мг/сут. На фоне терапии достигнута положительная динамика в виде нормализации температуры тела, снижения активности воспалительного процесса (уменьшение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка нарастания уровня гемоглобина). Однако по данным КТ ОГК от 19.08.2015 отмечалась отрицательная динамика в виде появления жидкости в правой плевральной полости и увеличения размеров абсцессов. 21.08.2015 выполнена плевральная пункция, эвакуировано 700 мл экссудата. На контрольной КТ ОГК 24.08.2015 данных за наличие жидкости не получено. В клинике ВПТ пациент консультирован нефрологом, фтизиатром, торакальным хирургом; рекомендовано исключение туберкулезного процесса. Выполнен ряд обследований крови и смывов бронхиального дерева с целью исключения ту-

беркулезного поражения легких, данных за туберкулез не получено.

При очередном поступлении в клинику ФТ 11.11.2015 для проведения биологической терапии ритуксимабом предъявлял жалобы на общую слабость, недомогание, периодические головные боли, кровянистые корки в носу. Находился на поддерживающей терапии азатиоприном 100 мг/сут и преднизолоном 20 мг/сут. На момент поступления в клинику у пациента наблюдались умеренное отделяемое из носовых ходов, небольшое количество кровянистых корочек. На коже ногтевых фаланг 2–4 пальцев кистей умеренный отек, гиперемия, участки шелушения кожных покровов. Гипотрофия мышц верхних и нижних конечностей. Перкуторно отмечалось притупление легочного звука ниже угла лопатки справа, аускультативно – жесткое дыхание, в нижних отделах обеих легких ослабленное, единичные крепитирующие хрипы. Лабораторно в гемограмме обращала на себя внимание лейкопения ($1,69 \times 10^9$ /л), анемия легкой степени тяжести (гемоглобин – 93 г/л, полихромазия, базофильная зернистость эритроцитов), тромбоцитопения 1 степени (125×10^9 /л), СОЭ – 46 мм/час. В биохимическом анализе крови выявлено повышение показателей азотистого обмена (креатинин – 207,2 мкмоль/л, мочевины – 16,9 ммоль/л), скорость клубочковой фильтрации – 26 мл/мин, гипопротеинемия (57,1 г/л), гипоальбуминемия (34,7 г/л). В общем анализе мочи отмечались протеинурия 0,33 г/л, минимальная лейкоцитурия, микрогематурия. С целью уточнения генеза гематологических нарушений выполнены стерильная пункция, исследование крови на антитела к тромбоцитам и лейкоцитам, данных, свидетельствующих о заболевании крови, не получено. Для оценки иммунного статуса выполнена развернутая иммунограмма: на фоне лейкопении и абсолютной лимфопении отмечается снижение абсолютного числа основных субпопуляций Т- и НК-клеток. В то же время анализ процентного содержания Т-клеток свидетельствует об активации как Т-хелперов, так и Т-ЦТЛ, что проявляется ростом процента общих Т-клеток ($CD3^+ = 91,5\%$), цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD3^+CD8^+ = 36,8\%$), активированных $CD25^+$ ($CD3^+CD25^+ = 25\%$) и HLA-DR⁺-Т-лимфоцитов ($CD3^+HLA-DR^+ = 43\%$), активированных цитотоксических $CD38^+$ -Т-лимфоцитов ($CD3^+CD8^{bright}CD38^+ = 22,9\%$). Наряду с этим наблюдается активация НК-клеток, что подтверждается увеличением процента активированных $CD38^+NK$ -клеток ($CD3-CD8^{dim}CD38^+ = 36,5\%$). При оценке В-лимфоцитов выявлен выраженный вторичный В-клеточный иммунодефицит, характеризующийся резким снижением количества всех субпопуляций В-лимфоцитов. Концентрация иммуноглобулинов классов А, М, G, уровень циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови – в пределах нормы. Также выполнено определение уровня интерлейкина-6 в сыворотке крови и культуре лимфоцитов: выявлена повышенная спонтанная продукция ИЛ-6 (474 пг/мл при норме 30–280 пг/мл). На контрольной КТ ОГК: в нижней доле правого легкого в S6, S10 по ходу утолщенной костальной плевры до 4 мм сохраняются 2 полостных образования, одно из них 2-камерное, неправильной формы с неровными бугристыми контурами, в динамике с уменьшением толщины стенок до 1–2 мм, размеры образований несколько увеличились до 20 × 44 × 26 мм (ранее – 18 × 45 × 21 мм), 17 × 20 × 34 мм (ранее – 14 × 18 × 28 мм). Внутренний контур фестончатый, в полости определяется газ без формирования уровней жидкостей (дренированы), к образованиям подходят субсегментарные бронхи с выраженно утолщенными стенками.

Перифокальная легочная ткань несколько уплотнена. Пневматизация легочной ткани в нижних долях легких снижена по типу «матового стекла» с утолщением междольковых перегородок. В S 1/2, 6 левого легкого сохраняются очаговые уплотнения легочной ткани диаметром до 3 мм (прежними) фиброзного генеза. В остальных сегментах легких очаговые и инфильтративные изменения не выявлены. Ход и проходимость трахеи, главных, долевого, сегментарных бронхов не нарушены, стенки бронхов диффузно утолщены. Свободной жидкости в плевральных полостях нет. Внутригрудные и подмышечные лимфатические узлы не увеличены. Заключение: КТ-признаки абсцессов (дренированных) нижней доли правого легкого, воспалительных изменений костальной плевры на уровне нижней доли. Вентиляционные и интерстициальные изменения в нижних долях легких. Очаговые изменения в верхней доле левого легкого. Аортокоронаросклероз. По сравнению с данными КТ от 7.10.2015: отрицательная динамика за счет некоторого увеличения размеров полостных образований в нижней доле правого легкого.

По рекомендации торакального хирурга выполнены повторная фибробронхоскопия (ФБС) и анализ промывных вод бронхов на микобактерии туберкулеза (МБТ) (методом РТ-ПЦР – ДНК М. *tub* Complex не обнаружены, микроскопия люминесцентная – МБТ не выявлены). Пациенту проводились инфузионно-метаболическая терапия, терапия иммуноглобулинами: иммуноглобулин (иммуноглобулин человека нормальный) 150 мл (7,5 г) в/в капельно № 5); р-р Вессел-Дуэ-Ф 20 мл в/в капельно №10. При достижении уровня лейкоцитов 4×10^9 /л назначен методжект п/к 10 мг/нед. После консультации фтизиатра по результатам КТ, ФБС и анализа промывных вод бронхов на МБТ данных, свидетельствующих о наличии туберкулеза, у пациента не получено, протиполоказаний к проведению ГИБТ, в частности тоцилизумабом, не выявлено. Пациенту выполнено введение 800 мг тоцилизумаба. Инфузию перенес удовлетворительно, осложнений, побочных эффектов не было. В последующем выполнено еще 2 введения тоцилизумаба с периодичностью 1 раз/мес. На фоне терапии у пациента достигнута положительная клиническая динамика заболевания в виде уменьшения одышки, отсутствия лихорадки, снижения интенсивности суставного и кожного синдромов. Лабораторно нормализовался уровень лейкоцитов, повысился уровень показателей красной крови и тромбоцитов (при выписке эритроциты – $3,47 \times 10^{12}$ /л, Нв – 100 г/л, тромбоциты – 105×10^9 /л, лейкоциты – $4,83 \times 10^9$ /л), повысился уровень общего белка (общий белок – 72,3 г/л, альбумин – 44,5 г/л, глобулины – 27,8 г/л), показатели азотистого обмена и уровень протеинурии сохранялись прежними. Пациент выписан для продолжения лечения амбулаторно.

В настоящее время пациент получает метотрексат 15 мг/нед. и преднизолон 20 мг/нед. (с планируемым постепенным снижением дозы ГКС до минимальной поддерживающей), а также тоцилизумаб 800 мг/мес.

Особенности данного клинического случая:

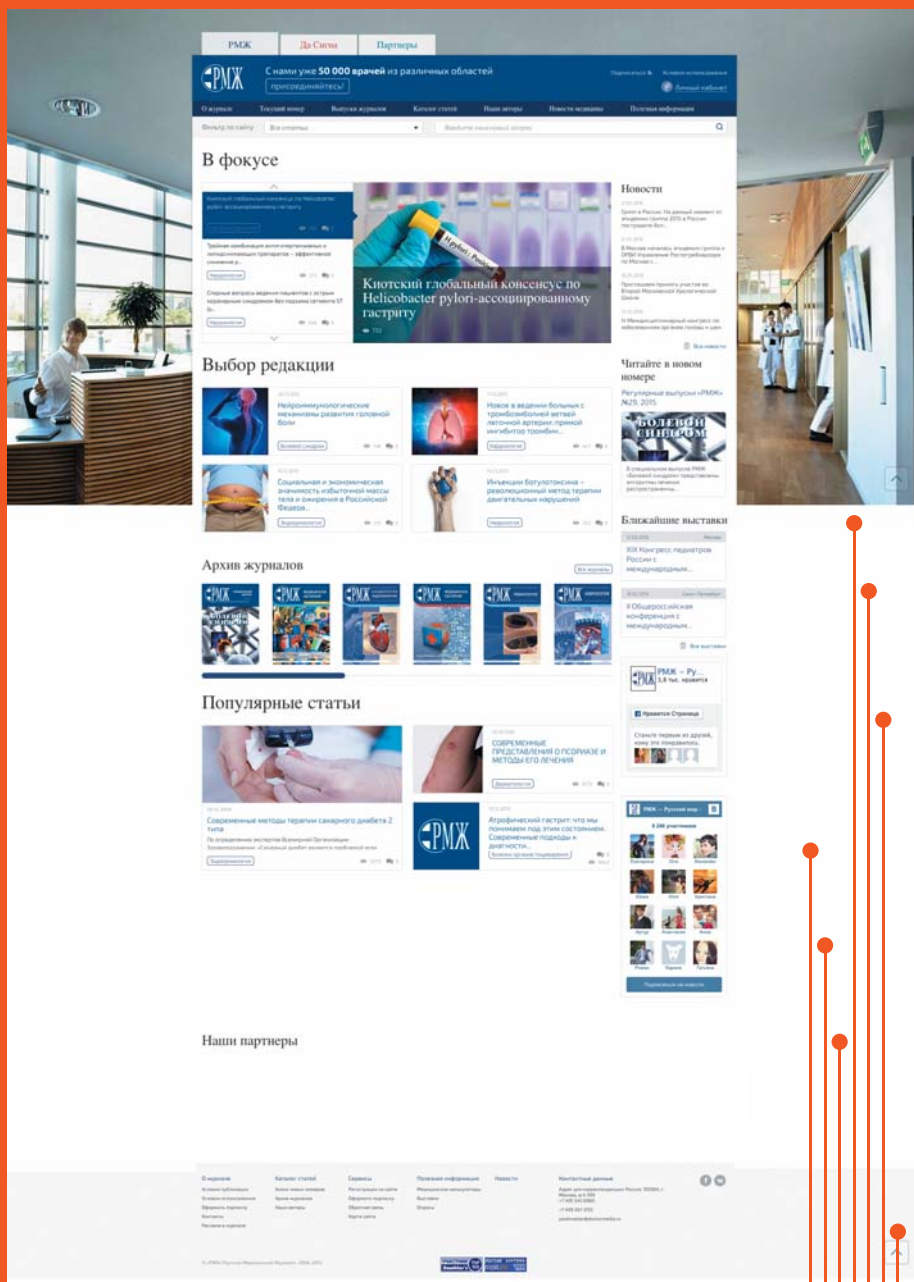
- поздний дебют заболевания;
- относительно благоприятное течение болезни;
- опыт успешного применения 2-х ГИБП (анти-В-клеточная терапия ритуксимабом и антагонистом ИЛ-6 тоцилизумабом);
- выраженное подавление В-клеточного иммунитета после введения мабтеры с компенсаторной гиперактивацией Т-клеточного иммунитета и гиперпродукцией ИЛ-6;
- положительный эффект от применения ингибитора ИЛ-6 тоцилизумаба у пациента с ГПА.

Литература

1. Бекетова Т.В. АНЦА-ассоциированные системные васкулиты / под ред. акад. РАН Е.Л. Насонова. М., 2014.
2. Lima A.M., Torraca P.F.S., Rocha S.P. et al. Granulomatosis with polyangiitis, a new nomenclature for Wegener's Granulomatosis - case report // *An Bras Dermatol*. 2015. Vol. 90 (3 Suppl 1). P. 101–103. Doi: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153455>.
3. Антипова В.Н., Шлыкова М.А., Солодовникова Л.В., Смитиенко И.О. Системные васкулиты: наблюдения из практики // *Современная ревматология*. 2015. № 3. С. 26–29.
4. Бекетова Т.В. Асимптомное течение поражения легких при гранулематозе с полиангиитом (Вегенера) // *Научно-практическая ревматология*. 2014. № 52 (1). С. 102–104.
5. Мухин Н.А., Новиков П.И., Моисеев С.В. и др. Оценка краткосрочной эффективности и безопасности биологических препаратов при различных ревматических заболеваниях – опыт многопрофильного терапевтического стационара // *Научно-практическая ревматология*. 2013. № 51 (2). С. 138–144.
6. Новиков П.И., Моисеев С.В., Кузнецова Е.И. и др. Изменение клинического течения и прогноза гранулематоза с полиангиитом (Вегенера): результаты 40-летнего наблюдения // *Клиническая фармакология и терапия*. 2014. № 23 (1). С. 32–37.
7. Бекетова Т.В. Гранулематоз с полиангиитом, патогенетически связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения // *Научно-практическая ревматология*. 2012. № 50 (6). С. 19–28.
8. Новиков П.И., Моисеев С.В. Рекомендации Британского ревматологического общества / Британской ассоциации ревматологов по лечению АНЦА-ассоциированных васкулитов у взрослых // *Клиническая фармакология и терапия*. 2014. № 23 (5). С. 97–104.
9. Ruth M.T., Charles D.P. Current and future prospects in the management of granulomatosis with polyangiitis (wegener's granulomatosis) // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2014. Vol. 10. P. 279–293.
10. Бекетова Т.В., Александрова Е.Н., Новоселова Т.М. и др. Российский опыт применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при системных васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (предварительные результаты российского регистра НОРМА) // *Научно-практическая ревматология*. 2014. № 52 (2). С. 147–158.
11. Berti A., Cavalli G., Campochiaro C. et al. Interleukin-6 in ANCA-associated vasculitis: Rationale for successful treatment with tocilizumab // *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Aug Vol. 45 (1). P. 48–54. Doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.02.002.



<http://www.rmj.ru/>



На сайте «РМЖ» после регистрации в личном кабинете Вы получаете возможность воспользоваться следующими дополнительными сервисами:

- полнотекстовые версии журналов (pdf);
- медицинские калькуляторы;
- форум для общения с коллегами;
- получение новостей по электронной почте;
- просматривать статьи по Вашей специальности;
- вести список избранных статей;
- получать рекомендации по статьям от коллег;
- участвовать в опросах;
- оставлять комментарии к статьям.

Зарегистрированным пользователям предоставляется доступ к большему количеству важных и интересных сервисов.

Реклама

Эуфорбиум КОМПОЗИТУМ

Комплексная терапия ринитов и синуситов



Назальный спрей **Эуфорбиум композитум** обладает доказанным действием при ринитах и синуситах различного генеза.

Благодаря своим натуральным компонентам растительного и минерального происхождения, препарат восстанавливает функции слизистых, купирует симптомы заболевания и оказывает противовирусное действие на РС-вирусы, адено- и риновирусы, вирусы гриппа и парагриппа. Не уступая по действенности симпатомиметикам¹, **Эуфорбиум композитум** имеет оптимальную переносимость, может назначаться детям с 4 лет и приниматься длительное время, не вызывая синдрома отмены.

При появлении первых симптомов ринита и заложенности носа рекомендуется применять спрей **Эуфорбиум композитум** по 1-2 впрыскивания в каждую ноздрю 3-5 раз в сутки. Для детей дозировка – по 1 впрыскиванию 3-4 раза в день.

1. Ammerschläger H, Klein P, Weiser M, Oberbaum M. Treatment of inflammatory diseases of the upper respiratory tract – comparison of a homeopathic complex remedy with xylometazoline. Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd 2005;12:24-31.