

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И АЛГОРИТМЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Расширение возможностей диетического лечебного питания больных фенилкетонурией; алгоритм обследования и особенности терапевтической коррекции состояния пациента с функциональным билиарным расстройством

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Мифы и реальность терапии статинами: ответы на самые актуальные вопросы; важность полноценного гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа для сохранения структуры периферических нервных волокон

ДЕРМАТОЛОГИЯ

Чесотка у геронтологических больных как актуальная медико-социальная проблема



Ценность
жизненных
моментов

ЛИПРИМАР®

оригинальный аторвастатин

- Снижает ХС-ЛНП **до 60%**²
- Замедляет прогрессирование атеросклероза⁷
- Эффективен при первичной и вторичной профилактике ССЗ* в отличие от розувастатина²⁻⁸
- Розувастатин не зарегистрирован для вторичной профилактики ССЗ⁸

ЛИПРИМАР® снижает риск:

- коронарной смерти **на 47%** (GREACE)³
- инфарктов **на 47%** (ALLIANCE)⁴
- инсультов **на 48%** (CARDS)⁵

NB! Титрация доз:²

10 мг → 20 мг → 40 мг → 80 мг



**Полезные
сервисы
и ресурсы**

**Рекомендации
COVID-19 и статины**



SCORE*



**SCORE-2
SCORE-2 OP****



**Посмотреть наличие
и узнать цену**



* Сердечно-сосудистые заболевания. ** На основании Европейских рекомендаций по лечению сердечно-сосудистых заболеваний 2021, для пациентов от 20 до 65 лет. *** Для пациентов от 40 до 90 лет

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛИПРИМАР®

Торговое наименование: Липримар®. Международное непатентованное наименование: аторвастатин. Регистрационный номер: П N014014/01. Фармакологические свойства: аторвастатин – селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Синтетическое гиполипидемическое средство. Показания к применению: Гиперхолестеринемия; – в качестве дополнения к диете для снижения повышенного общего холестерина, ХС-ЛПНП, apo-B и триглицеридов у взрослых, подростков и детей в возрасте 10 лет или старше с первичной гиперхолестеринемией, включая семейную гиперхолестеринемиию (гетерозиготный вариант) или комбинированную (смешанный) гиперлипидемию (соответственно тип Iаa и IЬb по классификации Фредриксона), когда ответ на диету и другие немедикаментозные методы лечения недостаточны; – для снижения повышенного общего холестерина, ХС-ЛПНП у взрослых с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в качестве дополнения к другим гиполипидемическим методам лечения (например, ЛПНП-аферез) или если такие методы лечения недоступны. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний; – профилактика сердечно-сосудистых событий у взрослых пациентов, имеющих высокий риск развития первичных сердечно-сосудистых событий, в качестве дополнения к коррекции других факторов риска; – вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения смертности, инфарктов миокарда, инсультов, повторных госпитализаций по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации. Противопоказания: повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; активное заболевание печени или повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови неясного генеза более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; беременность; период грудного вскармливания; женщины детородного возраста, не использующие адекватные методы контрацепции; возраст до 18 лет, за исключением гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (применение противопоказано у детей в возрасте до 10 лет); одновременное применение с фузидовой кислотой, врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. С осторожностью применять у пациентов, злоупотребляющих алкоголем; у пациентов, имеющих в анамнезе заболевания печени; у пациентов с наличием факторов риска развития рабдомиолиза. При беременности и в период кормления грудью Липримар® противопоказан. Способ применения и дозы: взрослым, в любое время суток независимо от приема пищи. Доза препарата варьируется от 10 мг до 80 мг 1 раз в сутки и титруется с учетом концентрации ХС-ЛПНП, цели терапии и индивидуального ответа на проводимую терапию. Максимальная суточная доза – 80 мг. В начале лечения и/или во время повышения дозы препарата Липримар® необходимо каждые 2-4 недели контролировать концентрацию липидов плазмы крови и соответствующим образом корректировать дозу препарата. Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия: рекомендуемая доза – 10 мг 1 раз в сутки; гомозиготная семейная гиперхолестеринемия: рекомендуемая доза – 80 мг 1 раз в сутки. Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия: начальная доза составляет 10 мг в сутки. Дозу следует подбирать индивидуально и оценивать актуальность дозы каждые 4 недели с возможным повышением до 40 мг в сутки. Затем доза может быть увеличена до максимальной – 80 мг. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. В исследованиях первичной профилактики доза аторвастатина составляла 10 мг в сутки. Может понадобиться повышение дозы с целью достижения значений ХС-ЛПНП, соответствующих современным рекомендациям. Применение у детей: с 10 до 18 лет при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии: рекомендуемая начальная доза – 10 мг 1 раз в сутки. Доза может быть увеличена до 80 мг в сутки в зависимости от клинического эффекта и переносимости. Дозу препарата необходимо титровать в зависимости от цели гиполипидемической терапии. Коррекция дозы должна проводиться с интервалами 1 раз в 4 недели или больше. У пациентов с недостаточностью функции печени дозу необходимо снижать, при регулярном контроле активности «печеночных» трансаминаз: аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ); у пациентов с недостаточностью функции почек и у пожилых пациентов коррекция дозы не требуется. Побочное действие: Липримар® обычно хорошо переносится; побочные реакции, как правило, легкие и преходящие: головная боль, боль в горле, носовое кровотечение, запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, диарея, мигрень, ариалгия, боль в конечностях, судороги мышц, припухлость суставов, боль в спине, мышечно-скелетные боли, отклонение от нормы результатов «печеночных» тестов (АСТ и АЛТ), повышение активности сывороточной креатинфосфокиназы (КФК), аллергические реакции, гиперлипемия, изжога/изжога. Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг, 2,45 или 8 блистеров по 7 таблеток; 3,5 или 10 блистеров по 10 таблеток в картонную пачку с контролем первого вскрытия (только для производства «Файзер Фармасьютикалс ЭнЭнСи») вместе с инструкцией по применению. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: по рецепту. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Липримар® П N014014/01/

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VII пересмотр, 2020. М.В. Еков, И.В. Сергиенко, В.В. Кухарчук с соавторами. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата ЛИПРИМАР®, П N014014/01. 3. Athyros VG et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus usual care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. Curr Med Res Opin 2002; 18: 220-228. 4. Michael J Koren et al. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the alliance study. J Am Coll Cardiol. 2004 Nov 24;49(17):27-9. 5. Hitman et al. Stroke prevention and stroke prevention with atorvastatin in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). Diabet Med. 2007 Dec;24(12):1313-21. 6. Shepherd J et al. TNT (Treating to New Targets) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. J Am Coll Cardiol. 2008; 51(15):1448-54. 7. Okazaki S et al. Circulation. 2004;110:1. 8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Розувастатин, ЛП N(000125)-(Pf-RU)-280121

ООО «Виатрис», 125315 Москва, Ленинградский проспект, 72, корпус 4, 2 этаж Бизнес-центр «Алкон». Тел.: + 7 (495) 130-05-50 PP-LIP-RUS-0652 29.11.2021 РЕКЛАМА



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PMJ

№ 3, 2022

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 1117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8

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

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

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

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинские редакторы

М.В. Челюканова

Л.С. Ладенкова

редактор-корректор

В.Н. Калинина

директор по развитию

А.М. Шутая

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

М.М. Андрианова

дизайн

Д.Б. Баранов

Ю.М. Тарабрина

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

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

Тираж 75 000 экз. Заказ № 310458

Распространяется по подписке (индекс 57972)

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

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИ №ФС77-73421 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ

«О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов без письменного разрешения редакции не допускается

Фото на обложке: NataliMis/ru.depositphotos.com

Цена свободная

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

Импакт-фактор РИНЦ 2020 – 0,426

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

25.03.2022

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «PMJ»

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

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

Титульный лист должен содержать:

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

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

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

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

Резюме к обзору литературы не структурируется.

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

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

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

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

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

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

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

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

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

Содержание

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Результаты исследования по оценке клинической эффективности специализированных продуктов для диетического лечебного питания больных фенилкетонурией детей, взрослых и беременных женщин линейки «Нонфеник®» <i>Н.А. Семенова, Е.А. Шестопалова, Г.В. Байдакова, Т.П. Жукова, С.Ю. Ратникова, Е.С. Зайцева, Л.Р. Нургалиева, С.И. Куцев</i>	4
Стеатогепатоз и стеатогепатит у детей с ожирением: терапевтические подходы <i>А.А. Звягин, Н.Ю. Фатеева, Т.В. Чубаров, О.А. Жданова</i>	9
На приеме пациент с функциональным билиарным расстройством. Особенности терапевтической коррекции <i>И.Г. Пахомова</i>	13

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Современное понимание функции и дисфункции эндотелия сосудов. Обзор литературы <i>Е.Ю. Юпатов, Т.Е. Курманбаев, Ю.Л. Тимошкова</i>	20
Мифы и реальность терапии статинами: ответы на самые актуальные вопросы <i>И.В. Сергиенко</i>	24
Анализ влияния длительной нормализации гликемического контроля на течение субклинической диабетической периферической нейропатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа <i>А.С. Фокина, А.В. Зилов, И.А. Строков, Т.А. Демура, З.В. Сурнина, В.В. Фадеев</i>	28

COVID-19

Возможности флувоксамина в терапии COVID-19 и постковидного синдрома <i>В.А. Петров, М.Л. Максимов, А.А. Звегинцева</i>	34
---	----

БОЛЕЗНИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

Терапия остеоартрита у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани <i>Е.Б. Клестер, Л.А. Плинокосова</i>	40
Остеоартроз фасеточных и реберно-поперечных суставов позвоночника как причина хронической боли в грудном отделе позвоночника <i>Е.В. Яковлева, А.Н. Баринев</i>	43
Постинсультная артропатия: опыт применения хондропротективной терапии <i>Е.А. Антипенко, Д.В. Седышев, А.А. Сорокина</i>	51

ДЕРМАТОЛОГИЯ

Социально-эпидемиологические особенности чесотки у геронтологических больных <i>М.М. Тлиш, Т.Г. Кузнецова, Ж.Ю. Наатыж, Е.В. Ерохина</i>	55
Киндлер-синдром — редкая форма врожденного буллезного эпидермолиза <i>К.М. Гаджимурадова, О.В. Жукова, М.Н. Гаджимурадов, С.Н. Алиева</i>	59

ИНТЕРВЬЮ

Медицинские и правовые аспекты соблюдения клинических рекомендаций Минздрава России в амбулаторно-поликлинической практике (интервью с экспертами)	59
---	----

Результаты исследования по оценке клинической эффективности специализированных продуктов для диетического лечебного питания больных фенилкетонурией детей, взрослых и беременных женщин линейки «Нонфеник®»

К.м.н. Н.А. Семенова¹, Е.А. Шестопалова¹, к.б.н. Г.В. Байдакова¹, д.м.н. Т.П. Жукова², к.б.н. С.Ю. Ратникова², к.м.н. Е.С. Зайцева², Л.Р. Нурғалиева³, член-корр. РАН С.И. Куцев¹

¹ФГБНУ «МГНЦ», Москва

²ФГБУ «ИВ НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново

³ГБУЗ РМГЦ, Уфа

РЕЗЮМЕ

Введение: фенилкетонурия (ФКУ) стала первым наследственным метаболическим заболеванием, для которого была показана высокая эффективность диетотерапии, способная предотвратить развитие симптомов заболевания. Диета с низким содержанием белка и применение специализированных продуктов питания, не содержащих фенилаланина (ФА), должны быть назначены как можно раньше для контроля ФА в плазме крови. Лечение ФКУ остается трудной задачей из-за снижения приверженности пациентов диете. Для повышения качества медицинской помощи пациентам с ФКУ в России разработаны новые диетические продукты.

Цель исследования: оценить эффективность специализированных продуктов диетического лечебного питания для детей, взрослых и беременных женщин, больных ФКУ.

Материал и методы: в амбулаторных условиях проведена открытая многоцентровая проспективная апробация. В исследование включили 60 пациентов. Исследуемый продукт «Нонфеник®-13» (ИП-1), разработанный для детей первого года жизни, получали 9 пациентов; «Нонфеник®-20» (ИП-2), разработанный для детей от 1 года до 3 лет, получали 6 пациентов; «Нонфеник®-40» (ИП-3), разработанный для детей в возрасте от 3 до 7 лет, получали 19 пациентов; «Нонфеник®-70» (ИП-4), предназначенный для лечения детей старше 7 лет, получали 18 пациентов; «Нонфеник®-75» (ИП-5), предназначенный для лечения детей старше 7 лет и взрослых, в том числе беременных женщин, получали 8 пациентов. Длительность приема ИП составила 30±2 дня. Оценка клинической эффективности и безопасности проводилась в соответствии с принципами надлежащей клинической практики на основании полученных клинических и лабораторных данных.

Результаты исследования: средний уровень ФА крови снизился для ИП-4 и ИП-5 статистически значимо и находился в пределах безопасных значений. Уровень тирозина при Визитах 1 и 2 у пациентов статистически не отличался и находился в пределах нормальных значений. Родители обследуемых детей, а также врачи были полностью удовлетворены применением ИП, пациенты и их родители отметили быструю адаптацию к новому продукту питания. Нарушений стула, аллергических реакций в ходе всего исследования не зарегистрировано. В ходе клинической апробации не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений, связанных с исследуемым продуктом и потребовавших отмены терапии.

Заключение: показана клиническая эффективность и безопасность специализированных продуктов диетического лечебного питания детей, взрослых и беременных женщин, больных ФКУ.

Ключевые слова: фенилкетонурия, специализированные продукты диетического лечебного питания, фенилаланин, диетотерапия.

Для цитирования: Семенова Н.А., Шестопалова Е.А., Байдакова Г.В. и др. Результаты исследования по оценке клинической эффективности специализированных продуктов для диетического лечебного питания больных фенилкетонурией детей, взрослых и беременных женщин линейки «Нонфеник®». РМЖ. 2022;3:4–8.

ABSTRACT

Clinical efficacy of "Nonphenic", a line of specialty foods for nutritional care in children, adults, and pregnant women with phenylketonuria: study results

N.A. Semenova¹, E.A. Shestopalova¹, G.V. Baydakova¹, T.P. Zhukova², S.Yu. Ratnikova², E.S. Zaytseva², L.R. Nurgalieva³, S.I. Kutsev¹

¹Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

²V.N. Gorodkov Ivanovo Research Institute for Maternity and Childhood, Ivanovo, Russian Federation

³Republican Medical Genetic Center, Ufa, Russian Federation

Background: phenylketonuria (PKU) was the first hereditary metabolic disease for which high diet efficacy preventing its symptoms was demonstrated. A low-protein diet and specialty foods lacking phenylalanine should be prescribed as early as possible to control plasma PKU levels. PKU treatment is challenging due to low adherence to the diet. New specialty foods were introduced to improve the quality of medical care for PKU.

Aim: to assess the efficacy of specialty foods for nutritional care in children, adults, and pregnant women with PKU.

Patients and Methods: open-label, multicenter, prospective approbation was performed in outpatient facilities. The study included 60 patients. Nine patients received "Nonphenic®-13" designed for children under one year. Six patients received "Nonphenic®-20" designed

for children aged 1–3 years. Nineteen patients received "Nonphenic[®]-40" designed for children aged 3–7 years. Eighteen patients received "Nonphenic[®]-70" designed for children over seven years. Eight patients received "Nonphenic[®]-75" designed for children over seven years, adults, and pregnant women. The treatment duration was 30±2 days. Clinical efficacy and safety were evaluated according to the Good Clinical Practice principles and based on clinical and laboratory findings.

Results: mean PKU levels reduced (significantly in patients who received "Nonphenic[®]-70" and "Nonphenic[®]-75") and were within safe ranges. Tyrosine levels were similar at the first and second visits and were within normal ranges. Parents and physicians were completely satisfied with the study products. Moreover, parents reported rapid adaptation to the novel food. No serious adverse events related to the study product which required treatment cancellation were reported during clinical approbation.

Conclusion: this study has demonstrated the clinical efficacy and safety of specialty foods for nutritional care in children, adults, and pregnant women with PKU.

Keywords: phenylketonuria, specialty foods for nutritional care, phenylalanine, diet therapy.

For citation: Semenova N.A., Shestopalova E.A., Baydakova G.V. et al. Clinical efficacy of "Nonphenic", a line of specialty foods for nutritional care in children, adults, and pregnant women with phenylketonuria: study results. RMJ. 2022;3:4–8.

ВВЕДЕНИЕ

Фенилкетонурия (ФКУ), МКБ 10: E70.0, — это наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное снижением активности фермента фенилаланин-гидроксилазы, что приводит к нарушению обмена незаменимой аминокислоты фенилаланина (ФА). При этом происходит накопление ФА и его метаболитов, обладающих токсическим действием, в биологических тканях. Заболевание характеризуется прогрессирующим неврологическим синдромом с необратимым повреждением центральной нервной системы и развитием тяжелого неврологического дефицита [1]. Частота ФКУ разнообразна в различных популяциях. Так, в России среди новорожденных она составляет 1:7142 [2]. В связи с широкой распространенностью ФКУ и высокой эффективностью патогенетической терапии в Российской Федерации проводится неонатальный скрининг этого заболевания, при котором у всех новорожденных определяется уровень ФА в крови [3].

Ключевое значение в лечении ФКУ имеет диетотерапия, основной задачей которой является коррекция имеющихся метаболических нарушений. Согласно результатам проведенных ранее исследований терапия должна назначаться как можно раньше, до наступления необратимых повреждений, и проводиться пожизненно [4, 5]. Основным принципом диетотерапии заключается в ограничении поступления патогенетически значимых компонентов пищи с целью предупреждения накопления продуктов, предшествующих метаболическому блоку. При ФКУ из рациона больных исключаются высокобелковые продукты, уменьшается дотация естественного белка [4]. Восполнение дефицита белка и других незаменимых аминокислот у пациентов с ФКУ осуществляется с помощью специализированных продуктов диетического лечебного питания (СПДЛП), не содержащих фенилаланина.

В последние годы, несмотря на накопленный мировой опыт диагностики и лечения ФКУ, сохраняется интерес к новым терапевтическим подходам и возможностям совершенствования диетического лечения, поскольку остается актуальным вопрос низкой приверженности диете, особенно среди пациентов подросткового возраста и взрослых [5]. Обсуждаются вопросы потребности и обеспеченности пациентов различных возрастных групп основными нутриентами, изучается взаимосвязь между качественным составом белкового компонента пищи и показателями физического и психомоторного развития пациентов с ФКУ.

Огромное внимание уделяется изучению отдаленных результатов патогенетического лечения, исследованию качества жизни пациентов с ФКУ, возможностям его улуч-

шения, в том числе за счет оптимизации состава и расширения ассортимента специализированных продуктов [6]. С этой целью разработаны новые СПДЛП для диетотерапии ФКУ: «Нонфеник[®]-13», «Нонфеник[®]-20», «Нонфеник[®]-40», «Нонфеник[®]-70» и «Нонфеник[®]-75». Продукты различаются содержанием белка на 100 г смеси в соответствии с возрастными потребностями. Макро- и микронутриентный состав исследуемых продуктов сбалансирован по аминокислотам, обогащен всеми необходимыми витаминами — А, В₁, В₂, В₆, В₁₂, С, D, Е, К, РР, пантотеновой и фолиевой кислотами, биотином, инозитом, L-карнитином, холином, минеральными веществами (натрий, калий, кальций, магний, фосфор, медь, йод, марганец, хлориды, железо, цинк) с учетом физиологических потребностей разного возраста.

Цель исследования: оценить эффективность СПДЛП для детей, взрослых и беременных женщин, больных ФКУ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В амбулаторных условиях проведена открытая, многоцентровая, проспективная апробация в период с 26.10.2021 по 14.01.2022 на базе ФГБНУ «МГНЦ» (Москва), ФГБУ «Ив НИИ Мид им. В.Н. Городкова» Минздрава России (Иваново) и ГБУЗ РМГЦ (Уфа).

Клиническая апробация проведена в соответствии с основополагающими этическими нормами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, трехстороннем соглашении по надлежащей клинической практике (ICH GCP), Рекомендациях Комитета по этике, осуществляющего экспертизу биомедицинских исследований ВОЗ и EFGCP (2000 г.), письме Минздрава России от 01.09.2016 № 28–1/2406, а также в соответствии с действующим законодательством и международными нормативными актами.

Критерии включения: установленный на основе клинико-биохимических данных диагноз ФКУ; предоставление пациентом или его законным представителем информированного согласия; способность родителя пациента к адекватному сотрудничеству (способность понять предоставленную информацию о клинической апробации и готовность к соблюдению требований ее протокола).

Критерии исключения: индивидуальная непереносимость исследуемого продукта (ИП); отказ родителя пациента от участия в клинической апробации / отзыв информированного согласия; развитие нежелательных явлений (НЯ), препятствующих дальнейшему проведению терапии; возникновение острых сопутствующих соматических заболеваний / симптомов или обострение хронических заболе-

ваний, не связанных с применением продукта (по усмотрению врача-исследователя).

В исследование включили 60 пациентов. Исследуемый продукт «Нонфеник[®]-13» (ИП-1), разработанный для детей первого года жизни, получали 9 пациентов, «Нонфеник[®]-20» (ИП-2), разработанный для детей от 1 года до 3 лет, получали 6 пациентов, «Нонфеник[®]-40» (ИП-3), разработанный для детей от 3 до 7 лет, получали 19 пациентов; «Нонфеник[®]-70» (ИП-4), предназначенный для лечения детей старше 7 лет, получали 18 пациентов; «Нонфеник[®]-75» (ИП-5), предназначенный для лечения детей старше 7 лет и взрослых, в том числе беременных женщин, получали 8 пациентов.

Длительность приема ИП составила 30 ± 2 дня. Протоколом было предусмотрено два визита к врачу-исследователю: визит включения (Визит 1) в День 0 и визит в конце апробации (Визит 2) в День 30 ± 2 . По показаниям могли быть назначены дополнительные визиты. Во время визитов проводили сбор анамнестических и клинических данных, а также определяли содержание аминокислот в крови, в том числе ФА, оценивали безопасность ИП.

Анамнестический метод включал в себя сбор и анализ жалоб, анамнеза жизни и болезни и осуществлялся путем непосредственного опроса пациентов или их родителей и анализа медицинской документации. Оценка соматического статуса предусматривала осмотр пациента с определением общего состояния, состояния кожи и слизистых, проводилась оценка функций отдельных органов и систем. Оценивались наличие/отсутствие аллергических реакций, диспепсических явлений, отказ от употребления ИП.

Анализ физического развития у детей с рождения до 18 лет проводили с использованием модулей программ WHO Anthro и WHO AnthroPlus по антропометрическим показателям — массы и длины тела. Измерение этих показателей проводилось с помощью электронных весов и ростометров. Показатели Z-scores массы к возрасту, длины к возрасту, окружности головы к возрасту оценивали при рождении, перед началом лечения и на фоне применения ИП. Оценка физического развития основывалась на выявлении отклонений вычисленных показателей от медианы, рассчитанной для стандартной популяции (Z-scores). Согласно стандартам ВОЗ средневозрастными показателями Z-score массы и длины тела считали показатели в пределах $\pm 2SD$ (SD — стандартное отклонение).

Всем детям на Визите 1 был назначен ИП, проведен расчет питания с постепенным переводом ребенка с применяемого СПДЛП на ИП в соответствии с Клиническими рекомендациями Минздрава России [3].

Уровень ФА определялся дважды: до начала лечения и при завершении исследования (при необходимости — чаще). Для анализа использовалась периферическая кровь, взятая на бланк-фильтр (форма № 903). Анализ осуществлялся флуориметрическим методом. Рекомендуемый безопасный показатель ФА крови у детей 0–12 лет и беременных женщин на фоне лечения СПДЛП должен составлять 2–6 мг/дл, у детей старше 12 лет — 2–10 мг/дл [3].

Определение уровня тирозина проводили методом тандемной масс-спектрометрии с использованием сертифицированного набора NeoBase MS/MSkit (Perkin Elmer, Финляндия). Анализ проводился на Визитах 1 и 2. Референсные значения уровня тирозина крови составляют: у детей от 8 дней до 6 мес. — 10–300 мкМ/л, старше 6 мес. — 15–235 мкМ/л. Референсные значения соотношения ФА

и тирозина крови: у детей от 8 дней до 6 мес. — 0,15–6,1, старше 6 мес. — 0,15–6,5.

Во время Визита 2 оценивали степень удовлетворенности родителей пациентов и врача-исследователя диетотерапией при помощи шкалы Лайкерта: 1 — «Нет, не удовлетворен»; 2 — «По большей части нет»; 3 — «Удовлетворен, но только до некоторой степени»; 4 — «По большей части удовлетворен»; 5 — «Полностью удовлетворен».

Статистическая обработка: в клинической апробации использовались описательные статистические методы представления полученных данных и отражения динамики изменения параметров, а также методы статистического анализа данных для обоснования выводов по эффективности и безопасности исследуемого продукта. Интервальные (количественные) данные описаны с помощью среднего арифметического, стандартного отклонения (СО), медианы, минимума и максимума. Категориальные (качественные) данные описаны с помощью абсолютных и относительных частот. Сравнение частот между группами терапии выполнено с помощью точного критерия Фишера или критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Сравнение групп по непрерывным параметрам проводилось методом дисперсионного анализа (ANOVA, параметрический критерий) или непараметрического критерия Манна — Уитни. Выбор параметрических и непараметрических критериев проверки статистических гипотез основывался на результатах теста Шапиро — Уилка или теста Колмогорова — Смирнова (вывод о наличии/отсутствии статистически значимых различий распределения соответствующей переменной по закону нормального распределения). В данной клинической апробации уровень статистической значимости был принят равным 5% ($p=0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследуемый продукт-1, разработанный для детей первого года жизни, был назначен 9 детям, однако один пациент в возрасте 11 мес. досрочно выбыл из клинической апробации по причине отказа от употребления смеси из-за ее густоты (ребенок привык к кормлению более жидкой смесью, и процесс кормления ИП занимал много времени). Завершили клиническое исследование 8 детей из группы ИП-1. Один ребенок включен в исследование на первом месяце жизни сразу после установления диагноза. Все дети родились доношенными, с нормальными показателями физического развития: Z-score массы к возрасту составила $0,75 \pm 0,7SD$, Z-score длины к возрасту — $1,94 \pm 0,47SD$; Z-score окружности головы к возрасту — $0,47 \pm 0,74SD$. Перинатальный период у всех детей был благополучным. Всем детям диагноз был установлен своевременно, на первом месяце жизни, назначена диетотерапия.

В группу детей, которые получали ИП-2, разработанный для детей от 1 года до 3 лет, было включено 6 пациентов. Все дети родились доношенными, с нормальными показателями физического развития: при рождении Z-score массы к возрасту составила $-0,16 \pm 1,59SD$, Z-score длины к возрасту — $1,04 \pm 2,00SD$; Z-score окружности головы к возрасту — $-0,39 \pm 0,83SD$. Перинатальный период у всех детей был благополучным. Всем детям диагноз установлен в первые 2 нед. жизни с последующим началом диетотерапии. У одного ребенка отмечалась мягкая форма ФКУ, не требовавшая назначения специализированного питания до 2 лет 10 мес.

В группу детей, получавших ИП-3, разработанный для детей в возрасте от 3 до 7 лет, вошло 19 пациентов,

из них 3 пациента досрочно выбыли из клинической апробации (один ребенок был исключен в связи с развитием острого инфекционного заболевания — ветряной оспы, второй — по причине отказа принимать другую смесь, третий — по личным соображениям родителей). Данные выбывших пациентов не включали в анализ. Оставшиеся 16 пациентов полностью прошли все процедуры клинической апробации, предусмотренные протоколом, до ее завершения. Все дети родились доношенными, с нормальными показателями физического развития: при рождении Z-score массы к возрасту составила $0,27 \pm 0,89SD$; Z-score длины к возрасту — $1,10 \pm 1,36SD$; Z-score окружности головы к возрасту — $-0,69 \pm 0,94SD$. Перинатальный период у всех детей был благополучным. Всем детям диагноз установлен в первые 2 нед. жизни с последующим началом диетотерапии. У одного ребенка отмечалась мягкая форма ФКУ, не требовавшая назначения специализированного питания до 6 мес. На фоне введения прикорма уровень ФА крови превысил допустимое значение, и ребенку была начата диетотерапия.

В группу пациентов, получавших ИП-4, предназначенный для лечения детей старше 7 лет, взрослых и беременных женщин, включено 18 человек. Из них 14 детей старше 7 лет и 4 взрослых. Все пациенты из группы ИП-4 родились в срок с нормальными показателями физического развития: при рождении Z-score массы к возрасту составила $-0,07 \pm 0,65SD$; Z-score длины к возрасту — $0,78 \pm 0,81SD$; Z-score окружности головы к возрасту — $-0,56 \pm 0,95SD$. Перинатальный период у всех детей был благополучным. Почти всем пациентам диагноз был установлен своевременно, за исключением одного ребенка, которому диагноз был установлен в возрасте 3 лет, уровень ФА составил 22 мг/дл.

В группу пациентов, получавших ИП-5, предназначенный для лечения детей старше 7 лет, взрослых и беременных женщин, вошло 8 человек. Из них 2 ребенка (мальчик 10 лет и девочка 16 лет) и 6 взрослых, в том числе одна беременная женщина 29 лет. Все пациенты родились в срок с нормальными показателями физического развития. Перинатальный период у всех пациентов был благополучным. У двоих пациентов отмечалась поздняя диагностика основного заболевания, у одного — в 3 года 4 мес., что привело к развитию тяжелого неврологического де-

фицита и эпилепсии, у другого — в 2 мес., у него отмечена легкая задержка развития.

Демографические данные пациентов представлены в таблице 1.

Полностью прошли все процедуры апробации, предусмотренные протоколом, и успешно ее завершили 56 пациентов.

В результате применения ИП средний уровень ФА крови снизился, для ИП-4 и ИП-5 статистически значимо, и находился в пределах безопасных значений. Лучшие результаты в отношении контроля уровня ФА крови у пациентов получены в группах ИП-1, ИП-4 и ИП-5. Это, вероятно, обусловлено большей возможностью контроля за строгим соблюдением диеты и приверженностью пациентов диетотерапии в целом в соответствующих возрастных категориях (дети до года и взрослые пациенты). Динамика показателей ФА представлена на рисунке, динамика уровней тирозина и отношения ФА/тирозина отражена в таблице 2.

Темпы физического развития к концу исследования соответствовали средневозрастным значениям. Отмечалась физиологическая прибавка массы и длины у детей первого года жизни.

У одного ребенка 6 лет на фоне приема ИП-3 родители отметили уменьшение гиперактивности (ребенок стал спокойнее), спазмы в икроножных мышцах, наблюдавшиеся на момент начала апробации, исчезли.

Согласно патогенезу ФКУ нарушение метаболизма ФА приводит к дефициту синтеза тирозина. Тирозин играет важную роль в биосинтезе нейромедиаторов головного мозга (эпинефрин, норэпинефрин и допамин), тироксина и меланина в коже [7]. Важной задачей диетотерапии пациентов с ФКУ является поддержание уровня тирозина крови в пределах нормальных значений, не допуская его снижения. Уровень тирозина на Визитах 1 и 2 у пациентов статистически не отличался и находился в пределах нормальных значений, что говорит о сбалансированности ИП по аминокислотному составу.

Беременная женщина 29 лет была включена в исследование на сроке 29–30 нед. гестации, получала ИП-5. До 8 нед. беременности диетотерапию не получала, затем диетотерапия была возобновлена. Показатель ФА крови в сравнении с исходным уровнем (7,9 мг/дл) снизился (5,4 мг/дл) и оставался в пределах допустимых значений в III триместре беременности.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Исследуемый продукт	Количество пациентов (м/ж)	Возраст включения в исследование, среднее \pm CO	Возраст установления диагноза и начала диетотерапии (сут), медиана (min, max)	Z-score ИМТ / возраст для детей и ИМТ (кг/м ²) для взрослых в момент включения в исследование, среднее \pm CO
ИП-1	8 (3/5)	5,87 \pm 4,22 мес.	16 (7, 32)	0,43 \pm 1,44
ИП-2	6 (3/3)	2,62 \pm 2,19 года	14 (7, 1035)	1,32 \pm 1,08
ИП-3	16 (8/8)	6,0 \pm 2,09 года	14 (3, 180)	1,09 \pm 1,35
ИП-4	Детей 14 (5/9)	13,0 \pm 2,53 года	17 (9, 30)	-0,18 \pm 0,97
	Взрослых 4 (2/2)	24,0 \pm 4,32 года	17,5 (11, 60)	22 \pm 3,94
ИП-5	Детей 2 (1/1)	М — 10 лет, Ж — 16 лет	15 7	0,43 \pm 0,54
	Взрослых 6 (3/3)	28 \pm 3,63 года	19,5 (7, 1260)	23,52 \pm 2,74

Таблица 2. Динамика уровней ФА, тирозина и отношения ФА/тирозин на фоне приема ИП (среднее ± СО)

ИП	Визит 1		Визит 2	
	Тирозин, мкМ/л	ФА/тирозин	Тирозин, мкМ/л	ФА/тирозин
ИП-1	46,29±23,80	19,40±32,86	48,54±23,80	6,47±3,15
ИП-2	52,87±13,25	10,32±8,73	55,86±12,79	4,44±2,02
ИП-3	61,07±16,02	9,74±4,89	55,70±21,49	10,61±9,76
ИП-4	53,24±15,31	5,71±4,62	50,84±20,84	12,68±9,79*
ИП-5	54,73±14,17	16,50±9,81	65,71±32,28	8,54±6,96*

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с показателем на Визите 1.

В ходе исследования оценивали удовлетворенность врача-исследователя и родителя пациента проводимой диетотерапией по шкале Лайкерта: средний уровень удовлетворенности пациентов или их родителей составил $3,94 \pm 1,13$ (медиана 4, мин. 1; макс. 5; $n=56$); средний уровень удовлетворенности врача — $4,64 \pm 0,48$ (медиана 5; мин. 4; макс. 5; $n=56$), что говорит о высокой степени удовлетворенности лечением как пациентов, так и врача.

На протяжении клинической апробации все пациенты успешно принимали ИП, что указывает на хорошие вкусовые качества данного лечебного питания. Пациенты и их родители отметили быструю адаптацию к новому продукту. Нарушений стула, аллергических реакций в ходе всего исследования не зарегистрировано. В ходе клинической апробации не было зарегистрировано серьезных НЯ, связанных с исследуемым продуктом и потребовавших отмены терапии. Зарегистрировано 4 НЯ, которые имели легкую степень тяжести при приеме ИП-3. Было зарегистрировано 2 случая тошноты, 1 случай однократной рвоты после приема ИП натошак и 1 случай вздутия живота. Все НЯ разрешились самостоятельно, никаких действий не проводилось, пациенты продолжили прием ИП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Специализированные продукты для лечебного питания на основе аминокислот без ФА — главный источник белка для больных ФКУ. Благодаря развитию современных технологий создаются новые продукты с оптимизированным аминокислотным, макро- и микронутриентным составом, с повышенной биологической ценностью. Продукты обогащены тирозином, что позволяет поддерживать уровень тирозина в пределах физиологических значений. Проведенная клиническая апробация показала высокую эффективность и переносимость ИП, что выразалось в снижении уровня ФА после потребления продукта уже в течение 30 ± 2 дня. Таким образом, ИП полностью соответствует требованиям, предъявляемым к СПДЛП для пациентов, страдающих наследственными нарушениями обмена ФА.

Исследование проведено при поддержке ООО «Космофарм».

Конфликт интересов отсутствует.

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

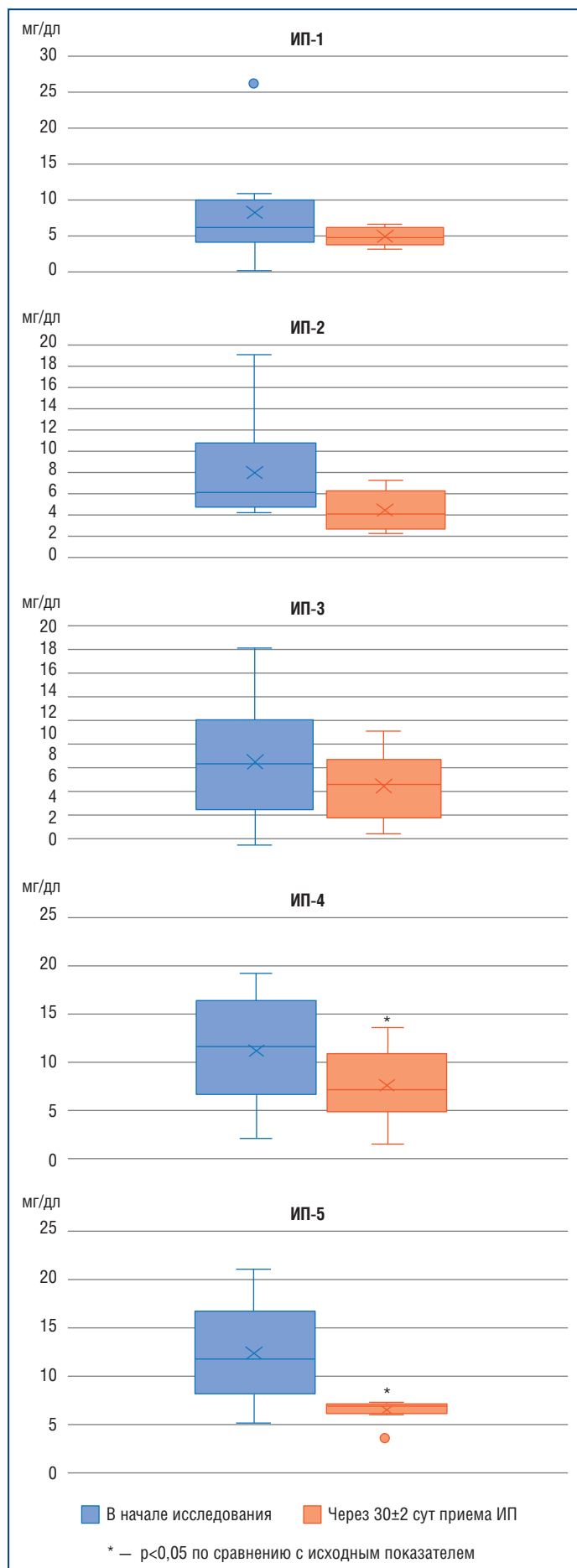


Рисунок. Динамика среднего уровня ФА

НОНФЕНИК

Поддержка в действии



На правах рекламы

Мы с огромным вниманием и трепетом относимся к нашим близким и стараемся защитить их здоровье и жизнь с самого рождения. Специализированные продукты диетического лечебного питания Нонфеник® созданы для детей, взрослых и беременных женщин больных фенилкетонурией. В эти продукты внесены все наши знания и умения чтобы они были безопасны и максимально полезны.

Смотрите в будущее уверенно вместе с Нонфеник®.



Европейское сырье

Мы используем высококачественное сырье, содержащее в себе аминокислоты, витамины и минералы, помогающие противостоять болезни.



Технологичность продукта и производства

Работая над продуктами, мы применили технологии фармацевтики, наладили четкую и грамотную цепочку производства, что позволяет выпускать только качественные и полезные продукты.



Прогнозируемый результат

Продукты эффективно поддерживают допустимый безопасный уровень фенилаланина и нормальный уровень тирозина у пациентов с фенилкетонурией.



Подходит для детей, взрослых и беременных женщин



Высокая переносимость и безопасность

Клиническое исследование продуктов показало отсутствие реакций организма пациентов на продукты, нежелательных побочных эффектов выявлено не было.



Внимание к деталям

При лечении фенилкетонурии даже микрокомпоненты в составе лечебного питания имеют значение. Примененные в продуктах технологии фармацевтики позволяют точно дозировать даже микрограммы.



Соответствие продуктов Нонфеник® современным практикам ведения пациентов:

Клинические рекомендации «Классическая фенилкетонурия и другие виды гиперфенилаланинемии», 2020 г. (одобрено НПС МЗ РФ).

Специализированные продукты лечебного питания для детей с фенилкетонурией, метод. пособие. Бушуева Т.В. и др., ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 2018.

ПРОМИКС



КОСМОФАРМ

Официальный дистрибьютор: ООО «КОСМОФАРМ»

Юридический адрес: Россия, 107076, г. Москва, ул. Стромынка, д. 19, корп. 2

Фактический адрес: Россия, 111033, г. Москва, ул. Золоторожский Вал, д. 11, стр. 38

Телефон: (495) 644 00 31 Горячая линия: 8 800 100 53 24

pku@cosmopharm.ru

www.cosmopharm.ru

Стеатогепатоз и стеатогепатит у детей с ожирением: терапевтические подходы

Д.м.н. А.А. Звягин, Н.Ю. Фатеева, к.м.н. Т.В. Чубаров, д.м.н. О.А. Жданова

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж

РЕЗЮМЕ

В статье представлены данные о терапии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у детей с ожирением, у которых частота этого заболевания достигает 77%. В основе НАЖБП лежит накопление жира в гепатоцитах и разрушение печеночных клеток с прогрессирующим воспалением, апоптозом и фиброзом. Эта патология имеет три формы/стадии: стеатоз, стеатогепатит, фиброз. Стеатоз и стеатогепатит обратимы под воздействием комплексной терапии. Так как указанные патологические состояния в большинстве случаев ассоциированы с избыточной массой тела или ожирением, лечение детей с НАЖБП включает как немедикаментозные методы (модификация образа жизни, диетотерапия, физическая нагрузка), так и применение фармакологических препаратов разных групп и биологически активных веществ. Наиболее изученными препаратами, использование которых возможно при неалкогольном стеатогепатозе и стеатогепатите, являются препараты урсодезоксихолевой кислоты. Гепатопротективное, желчегонное, холелитолитическое и гипохолестеринемическое действие в сочетании с диетотерапией и физической активностью делает эти препараты перспективными в терапии различных форм НАЖБП.

Ключевые слова: стеатогепатоз, стеатогепатит, неалкогольная жировая болезнь печени, урсодезоксихолевая кислота, лечение, дети.
Для цитирования: Звягин А.А., Фатеева Н.Ю., Чубаров Т.В., Жданова О.А. Стеатогепатоз и стеатогепатит у детей с ожирением: терапевтические подходы. РМЖ. 2022;3:9–12.

ABSTRACT

Steatohepatosis and steatohepatitis in overweight children: therapeutic methods

A.A. Zvyagin, N.Yu. Fateeva, T.V. Chubarov, O.A. Zhdanova

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh

The article presents data on the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), commonly presented in overweight children (up to 77%). This pathology is based on the lipid accumulation in hepatocytes and the cell death in the liver with progressive inflammation, apoptosis and fibrosis. NAFLD includes several forms: steatosis, steatohepatitis, fibrosis. Steatosis and steatohepatitis are reversible stages in complex therapy. Since these pathological conditions in most cases are associated with overweight or obesity, the treatment of children with this pathology includes both non-drug methods (lifestyle modification, diet therapy, physical activity) and the use of different pharmacological drugs, biologically active substances with antioxidant effects (omega-3, omega-6 fatty acids, α -tocopherol, docosahexaenoic acid, choline, astaxanthin). The best known drugs for non-alcoholic steatohepatosis and steatohepatitis are preparations with ursodeoxycholic acid (UDCA). These preparations can become a promising group to treat various NAFLD forms because of their hepatoprotective, choleric, cholelitholytic, hypocholesterolemic effect in combination with diet therapy and physical activity.

Keywords: steatohepatosis, steatohepatitis, non-alcoholic fatty liver disease, children, ursodeoxycholic acid, treatment, children.

For citation: Zvyagin A.A., Fateeva N.Yu., Chubarov T.V., Zhdanova O.A. Steatohepatosis and steatohepatitis in overweight children: therapeutic methods. RMJ. 2022;3:9–12.

ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольный стеатогепатоз (НАС) и стеатогепатит (НАСГ) представляют собой формы/стадии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которые при прогрессировании патологических процессов могут приводить к фиброзу, циррозу печени, а у части пациентов и к гепатоцеллюлярной карциноме. НАС характеризуется накоплением капель жира, жировых включений в гепатоцитах (стеатоз), а НАСГ — наличием участков воспаления, жировой инфильтрации печени, а также некротическими изменениями в гепатоцитах, а в некоторых случаях баллонной дегенерацией гепатоцитов и фиброзом. Именно в этих формах проявляется у детей и подростков НАЖБП — хроническое заболевание печени, возникающее в результате чрезмерного накопления жира в печени у пациентов с избыточной массой тела и ожирением [1]. Со стеатофиброзом в повседневной педиатрической практике врачи встречаются редко,

так как, во-первых, развитие его требует времени и он формируется уже после перехода подростков под наблюдение во взрослых поликлиниках, а во-вторых, в практическом здравоохранении у детей почти не используются современные методы диагностики фибротических изменений печени (МРТ, КТ, эластография, специальные биохимические тесты) [2, 3]. Однако в исследованиях с применением фиброэластографии были выявлены признаки фиброза (повышение жесткости печени >5,5 кПа) у 51% детей с ожирением (в том числе с НАС и НАСГ) и отсутствие таковых у детей без ожирения в контрольной группе [4].

Эпидемиология НАЖБП

Эпидемиологические данные показывают, что НАЖБП весьма распространена среди детского населения и имеется у 3–10% современных детей и подростков в развитых стра-

нах. У детей с ожирением частота НАЖБП достигает 77%, а НАСГ — 12–26% [5]. Проведенные в последние годы российскими учеными исследования [6, 7] показали высокую частоту встречаемости избыточной массы тела и ожирения у детей в нашей стране (см. таблицу), что, соответственно, означает и высокую частоту НАС и НАСГ.

С каждым годом распространенность НАЖБП растет, так как все больше детей и подростков страдают избыточной массой тела и ожирением, в связи с этим актуальным становится вопрос терапии и профилактики НАС и НАСГ.

ПАТОГЕНЕЗ НАЖБП

Накопление липидов в печени происходит вследствие нескольких патологических процессов: избыточного поступления жира в гепатоциты, активации накопления свободных жирных кислот в печени из белой жировой ткани, а также увеличения липогенеза *de novo* за счет гиперинсулинемии и избыточного поступления углеводов [8]. Накопление в гепатоцитах свободных жирных кислот и их метаболитов в результате указанных процессов сопровождается липотоксичностью [8], вызывающей оксидативный стресс. В результате этого происходит повреждение внутриклеточных структур (эндоплазматического ретикулума, митохондрий), что запускает каскад реакций с высвобождением гепатоцитами активных форм кислорода, фактора некроза опухоли, интерлейкинов 6, 10, 18, интерферона гамма и привлечением иммунных клеток (плазмочитов, лимфоцитов) [8]. В результате воздействия этих биологически активных веществ разрушаются гепатоциты, прогрессирует воспаление, развивается апоптоз — запрограммированная гибель клеток и происходит ремоделирование ткани печени с развитием фиброза при отложении коллагена активированными звездчатыми клетками [8].

ЛЕЧЕНИЕ НАЖБП

Основным международным документом, регламентирующим лечение НАЖБП, являются рекомендации Североамериканского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (NASPHGAN) 2017 г. [1], отечественные рекомендации в настоящее время отсутствуют. В рекомендациях NASPHGAN нет дифференцированного подхода к терапии разных форм НАЖБП, соответственно, рекомендации применяются для лечения как НАС, так и НАСГ. Основой терапии является изменение образа жизни, а именно соблюдение диеты, увеличение физической активности, ограничение по времени использования гаджетов (менее 2 ч в день). Фактически это рекомендации по лечению ожирения. В этой связи отметим наличие российских клинических рекомендаций Общества эндокринологов по ожирению у детей 2021 г. [9], основные положения которых могут

и должны применяться у детей с ожирением и НАС или НАСГ. Важнейшим аспектом успешного лечения является формирование мотивации как у ребенка, так и у его родителей, направленной на снижение массы тела. Наличие поражения печени, особенно НАСГ, по нашему мнению, должно стать дополнительным мотивирующим фактором.

Диетотерапия [1, 9] предполагает нормокалорийный рацион по возрасту с достаточным количеством нутриентов, составленный с учетом вкусовых предпочтений ребенка. Все виды диет (в том числе гипокалорийная) служат альтернативным вариантом терапии и применяются по показаниям. Важнейшее условие диетотерапии — изменение пищевого поведения ребенка и в целом его семьи. Конкретные рекомендации сводятся к следующему:

- ♦ ограничение сладких напитков: запрет (потребление не более 1 порции не чаще чем 1 раз в неделю) не только газированных сладких напитков, но и соков, компотов, морсов с разрешением приема питьевой воды по желанию ребенка;
- ♦ ограничение сладких фруктов до 1 порции (100 г) в день;
- ♦ как минимум 4-разовое питание, обязательный завтрак;
- ♦ запрет сладких молочных продуктов;
- ♦ контроль размера/количества порций. Для наглядности желательного размера порций в настоящее время широко применяются «тарелки питания». Если ребенок хочет съесть вторую порцию обеда/ужина — разрешить через 20 мин после первой при условии регулярного (как минимум 4-разового приема пищи в день);
- ♦ обогащение рациона овощами (для детей младшего возраста — 300 г, подростков — 400 г в день, с ограничением применения в таких количествах картофеля как единственного овоща), пищевыми волокнами, цельнозерновыми продуктами;
- ♦ учить детей есть медленно, без компьютерного/телевизионного/мобильного сопровождения.

Физические нагрузки [10] умеренной и высокой интенсивности рекомендуются детям и подросткам 6–17 лет с ожирением и избыточной массой тела ежедневно в течение не менее чем 60 мин, а нагрузки высокой интенсивности — не менее 3 раз в неделю. Могут использоваться различные виды аэробных тренировок: дозированная ходьба, бег, плавание, аэробные танцы и гимнастика, работа на велоэргометре, бег на беговой дорожке и др. Для профилактики гиподинамии рекомендовано сокращение неактивного времяпрепровождения перед экраном телевизора, монитором компьютера до 2 ч в день или меньше.

М. Medrano et al. [11] в перекрестном исследовании установили, что более низкое процентное содержание печеночного жира (оценивалось по МРТ-исследованию) и менее выраженные биохимические изменения (соотношение

Таблица. Частота избыточной массы тела и ожирения у детей различного возраста (%)

Масса тела	7 лет*		11 лет**		15 лет**	
	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки
Избыточная	27	22	15,4	14,3	11,5	10,5
Ожирение	10	6	18,6	9,2	10,0	3,6

Примечание. * — по данным [6]; ** — по данным [7].

АсАТ/АлАТ, γ -глутамилтранспептидаза, НОМА-IR, соотношение триглицериды/ЛПВП) наблюдались в группе детей с кардиореспираторными тренировками [11]. В обзоре [10] представлены более подробные данные исследований эффективности физической активности при НАЖБП, в том числе у детей, даже в тех случаях, когда масса тела не снижалась.

Вопросы о применении лекарственных препаратов и пищевых функциональных продуктов при поражении печени у детей с ожирением обсуждаются уже длительное время, однако единых рекомендаций по лечению у детей НАЖБП и отдельных ее форм не существует. NASPHGAN не рекомендует применение медикаментов и нутрицевтиков. В Российской Федерации применение медикаментов (гепатопротекторов), в официальных инструкциях которых зарегистрированы показания и возрастные нормы, относящиеся к НАС и НАСГ, разрешено. Это препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) и эссенциальные фосфолипиды. В настоящее время наибольшее количество исследований посвящено применению УДХК у взрослых, исследований же применения УДХК в педиатрической популяции значительно меньше [12, 13].

Желчные кислоты, такие как УДХК, играют важную роль в патогенезе НАЖБП, регулируя уровень белка, связывающего стероидные регуляторные элементы (SREBP). Все больше доказательств указывает на то, что сигнальный путь АКТ/mTOR/SREBP-1 служит ключевым в регуляции метаболизма липидов в клетках печени, УДХК регулирует этот путь для улучшения липидного обмена в печени [14]. В эксперименте УДХК оказывала благоприятное влияние на стеатоз печени у крыс с НАЖБП путем активации AMP-активированной протеинкиназы. УДХК ингибирует апоптоз и индуцирует аутофагию, влияя на взаимодействие комплекса Bcl-2/Beclin-1 и Bcl-2/Bax, что указывает на УДХК как перспективное средство для лечения НАЖБП [15]. Таким образом, УДХК влияет на ведущую причину НАЖБП — отложение жира в гепатоцитах, активируя аутофагию и экзоцитоз, что ведет к выведению жира из клеток печени. Важно отметить, что такой эффект достигается и при соблюдении диеты.

В рандомизированном контролируемом фармакодинамическом исследовании M. Mueller et al. [16] проанализировали образцы сыворотки, печени и белой жировой ткани от 40 пациентов с ожирением, получавших УДХК (20 мг/кг/сут) и не получавших лечения за 3 нед. до бариатрической операции. Краткосрочный прием УДХК стимулировал синтез желчных кислот за счет снижения циркулирующего фактора роста фибробластов-19 и активации рецептора фарнезоида X (FXR), что приводило к индукции 7α -гидроксилазы холестерина с последующим повышением концентрации С4 и 7α -гидроксихолестерина. Усиленное образование желчных кислот истощает липопротеины низкой плотности (ЛПНП) с последующей активацией ключевого фермента синтеза холестерина 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы. Ингибированные антилипогенные эффекты FXR индуцировали липогенную десатуразу стеароил-КоА (SCD) в печени, тем самым увеличивая содержание триглицеридов в печени. Кроме того, индуцированная активность липогенной десатуразы стеароил-КоА в белой жировой ткани сдвинула метаболизм липидов белой жировой ткани в сторону образования менее токсичных и более мононенасыщенных жирных кислот, таких как олеиновая кислота [16]. УДХК может снижать содержание холестерина, уменьшая его биосинтез за счет подавления активности гидроксиме-

тилглутарил-коэнзим-А-редуктазы и всасывания холестерина с пищей [17]. УДХК обладает и собственным гиполипидемическим эффектом, благодаря которому также снижается уровень общего холестерина и ЛПНП [18]. При монотерапии УДХК в дозе 12–15 мг/кг/сут на протяжении 2 лет достигается снижение активности АлАТ по сравнению с эффектом от плацебо, комбинированная схема лечения с витамином Е приводит к снижению гистологической активности патологического процесса [19].

В настоящее время на фармацевтическом рынке имеется несколько препаратов УДХК, один из них — Урсосан® (PRO.MED.CS.Praha a.s.). Важно, что препарат не имеет возрастных ограничений и может применяться при всех формах НАЖБП. В официальной инструкции по медицинскому применению препарата в показаниях указана НАЖБП, в том числе НАСГ. Препарат выпускается в двух формах, в виде капсул по 0,25 г и таблеток по 0,5 г, покрытых пленочной оболочкой, что делает удобным дозирование для детей разного возраста с повышенной массой тела. Урсосан® использовался при проведении ряда исследований на взрослых пациентах и показал свою эффективность. В международном несравнительном многоцентровом исследовании УСПЕХ, проведенном в условиях реальной клинической практики, было показано, что у пациентов, получающих Урсосан® в дозе 15 мг/кг/сут, через 24 нед. наблюдается статистически значимое снижение показателей цитолиза, холестаза, общего холестерина, триглицеридов и отсутствует прогрессирование фиброза. Особо следует отметить, что на фоне монотерапии данным препаратом наблюдалось достоверное снижение индекса стеатоза печени (fatty liver index, FLI), что свидетельствует об уменьшении содержания жира в печеночной ткани, при этом масса тела у пациентов достоверно не менялась. Это подтверждает способность УДХК выводить жир из печени [20]. В исследовании РАКУРС показано, что Урсосан® уменьшает гепатотоксические эффекты статинов и усиливает их гиполипидемическое действие при совместном применении [21]. Таким образом, Урсосан®, обладая гепатопротективным, желчегонным, холелитолитическим, гипохолестеринемическим действием, является эффективным средством патогенетической терапии НАЖБП и имеет все основания для применения у детей и подростков с данной патологией.

Эссенциальные фосфолипиды также применяются для терапии НАЖБП. В РФ препараты эссенциальных фосфолипидов, согласно официальной инструкции, показаны к применению при жировой дистрофии и дегенерации печени, однако существуют возрастные ограничения (с 3, 12 лет). Важно подчеркнуть, что исследования эффективности гепатопротекторов при НАЖБП у детей, отвечающие современным требованиям доказательной медицины, не проводились. Исследования на взрослых свидетельствуют об эффективности фосфолипидов, однако эти исследования имели наблюдательный характер [22]. По данным S.V. Feysa et al. [23], при включении в комплексное лечение эссенциальных фосфолипидов и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот значимое снижение активности АлАТ и АсАТ произошло только под влиянием комбинации эссенциальных фосфолипидов и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот.

Одним из направлений оптимизации терапии жирового повреждения печени, разрабатываемым в настоящее время, является использование биологически активных веществ, обладающих антиоксидантным действием. Внимание к таким препаратам обусловлено, во-первых, патогенетическим

значением оксидативного стресса, развивающегося в результате липотоксичности накапливаемых в гепатоцитах свободных жирных кислот, а во-вторых, необходимостью длительной терапии в течение нескольких месяцев и даже лет. Поэтому предпочтение отдано биологически активным добавкам к пище. В качестве антиоксидантов для терапии НАЖБП в исследованиях используются омега-3, омега-6 полиненасыщенные жирные кислоты, α -токоферол, докозагексаеновая кислота, холин, астаксантин. Отмечается, что на фоне диеты, физической активности и применения указанных компонентов у больных снижаются уровни АлАТ, триглицеридов, ЛПНП, глюкозы, частота стеатоза, инсулинорезистентность и некоторые другие [24–26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неалкогольный стеатогепатоз и стеатогепатит довольно часто встречаются у детей с ожирением. При прогрессировании патологического процесса НАЖБП приводит к формированию фиброзных изменений в печени, в том числе уже в детском возрасте. Часто наблюдаемое у детей отсутствие мотивации для снижения массы тела с помощью диеты и физической активности, а также приверженности длительному выполнению рекомендаций врача является фактором прогрессирования как ожирения, так и НАЖБП. Выявление у ребенка НАСГ должно стать для него и для его родителей дополнительным стимулом к выполнению рекомендаций по диетическим ограничениям и физической активности. Применение препаратов, снижающих воспалительные изме-

нения в печени, регулирующих метаболизм липидов в гепатоцитах и обладающих антифибротическим действием, служит важным дополнением к терапии НАЖБП. В настоящее время наибольшую доказательную базу по эффективности при различных формах НАЖБП имеет УДХК, применение которой возможно у детей и подростков. На сегодняшний день УДХК — единственное лекарственное средство, влияющее на ведущую причину НАЖБП — отложение жира в гепатоцитах, путем выведения жира через активацию аутофагии и экзоцитоза. Препараты Урсосан® и Урсосан® форте в полной мере отвечают современным требованиям, которые предъявляются в педиатрической практике, они безопасны при длительном применении и эффективны для купирования НАСГ и предотвращения стеатоза.

Благодарность

Редакция благодарит компанию PRO.MED.CS.Praha a.s. за помощь в технической редакции настоящей публикации.

Литература

1. Vos M.B., Abrams S.H., Barlow S.E. et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(2):319–334. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001482.
2. Vajro P., Lenta S., Socha P. et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(5):700–713. DOI: 10.1097/MPG.0b013e318252a13f.

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

Помогает:

- ЗАЩИЩАТЬ ПЕЧЕНЬ
- ЗАБОТИТЬСЯ О СОСУДАХ*
- ОБЛЕГЧАТЬ СИМПТОМЫ РЕФЛЮКСА

УРСОСАН® ФОРТЕ

В форме таблеток в дозе 500 мг **БОЛЬШЕ ЧЕМ ГЕПАТОПРОТЕКТОР**

УРСОСАН® – препарат с множественными регуляторными эффектами для патогенетической терапии заболеваний печени, желчевыводящих путей и билиарного рефлюкса.

Способствует комплексному подходу к лечению коморбидных пациентов с НАЖБП на фоне метаболического синдрома.

УРСОСАН® – ЭТАЛОННЫЙ ПРЕПАРАТ УДХК В РОССИИ

- Основные исследования эффективности УДХК в России выполнены именно на препарате Урсосан®.
- Урсосан – лидер врачебных назначений среди препаратов УДХК и гепатопротекторов в России.**

* Мультицентровое исследование РАКУРС, исследование СТОПГЭРБ, Мультицентровое исследование УСПЕХ
** Prindex «Мониторинг назначений ЛП» 2021

WWW.URSOSAN.RU

PRO.MED.CS
Praha a.s.

На приеме пациент с функциональным билиарным расстройством. Особенности терапевтической коррекции

К.м.н. И.Г. Пахомова

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

РЕЗЮМЕ

В последние годы отмечается стремительный рост распространенности функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, в том числе и со стороны желчевыводящей системы. Это обусловлено различными факторами: диетическими погрешностями, ростом числа лиц с ожирением, а также психогенными факторами. Кроме того, существенно расширились и возможности диагностики. Функциональные билиарные расстройства включают дисфункцию желчного пузыря и сфинктера Одди. В данной статье на клиническом примере пациентки с функциональным расстройством желчного пузыря рассмотрены диагностические подходы и особенности терапевтической тактики ведения данной категории больных. Важен комплексный подход с изменением диетических предпочтений, образа жизни, психологической коррекцией. Среди препаратов первой линии обоснованно назначение спазмолитических лекарственных средств. При дисфункции желчного пузыря спазмолитики оказывают свое действие на сфинктер пузырного протока, при функциональном расстройстве сфинктера Одди мишенью является сам сфинктер. Для достижения максимального эффекта, а также для минимизации побочных эффектов в лечении функциональных билиарных расстройств предпочтение следует отдавать препаратам с максимальной селективностью действия на желчевыводящие пути. Таким препаратом может быть гимекромон, который оказывает избирательное спазмолитическое действие на сфинктер Одди и сфинктер желчного пузыря.

Ключевые слова: функциональное билиарное расстройство, дискинезия желчного пузыря, билиарная боль, спазмолитики, гимекромон.

Для цитирования: Пахомова И.Г. На приеме пациент с функциональным билиарным расстройством. Особенности терапевтической коррекции. РМЖ. 2022;3:13–19.

ABSTRACT

A patient with functional biliary disorder. Specificity of therapeutic management
I.G. Pakhomova

V.A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg

In recent years, the dramatic growth of functional gastrointestinal disorders (including biliary tract disorders) has been reported. Numerous factors (e.g., unhealthy diet, obesity, psychogenic factors, etc.) account for this phenomenon. In addition, diagnostic armamentarium has significantly improved. Functional biliary disorders include gallbladder and sphincter of Oddi dysfunction. This paper describes diagnostic approaches and management in a woman with functional gallbladder disorder. A complex algorithm involving changes in diet, lifestyle, and psychology is of crucial importance. Antispasmodics are among first-line medications. They target cystic duct sphincter in gallbladder dysfunction and sphincter of Oddi in its dysfunction. Therefore, medications with a selective effect on the biliary tract should be prescribed to achieve the maximum effect and minimize adverse reactions of functional biliary disorder treatment. Hymecromone, which provides a selective antispasmodic effect on the sphincter of Oddi and cystic duct, is considered one of these agents.

Keywords: functional biliary disorder, gallbladder dyskinesia, biliary pain, antispasmodics, hymecromone.

For citation: Pakhomova I.G. A patient with functional biliary disorder. Specificity of therapeutic management. RMJ. 2022;3:13–19.

ВВЕДЕНИЕ

Функциональные расстройства билиарного тракта (или дискинезии (син.: дисфункции) желчевыводящих путей) — широко распространенная патология у лиц трудоспособного возраста. Дисфункции желчевыводящих путей диагностируют у 10–20% пациентов, у женщин чаще, чем у мужчин [1]. Данный факт можно объяснить не только особенностями образа жизни (малоподвижный образ жизни), питания (чрезмерное потребление углеводов, жиров, дефицит клетчатки), но и возможностями диагностики функциональных билиарных расстройств, которые

в последние годы расширились. Кроме того, в развитие дисфункции желчевыводящих путей вносят вклад генетические и психогенные факторы, а также перенесенные инфекции, протозойные заболевания (например, лямблиоз).

Согласно современному определению функциональные билиарные расстройства представляют собой заболевания функциональной природы, которые обусловлены нарушениями моторики и развитием висцеральной гиперчувствительности [2]. К функциональным билиарным расстройствам относят дискинезию желчного пузыря и дисфункцию сфинктера Одди.

ДИАГНОСТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ БИЛИАРНЫХ РАССТРОЙСТВ

Основным проявлением дисфункции желчного пузыря и сфинктера Одди является приступообразная билиарная боль при условии отсутствия органического поражения желчевыводящих путей. Согласно Римским критериям IV (2016 г.) в классификации функциональных билиарных расстройств выделяются [3]:

E1. Билиарная боль.

E1a. Функциональное расстройство желчного пузыря.

E1b. Функциональное расстройство сфинктера Одди билиарного типа.

E2. Функциональное расстройство сфинктера Одди панкреатического типа.

При этом считается, что диагноз «дисфункция сфинктера Одди» может быть установлен пациентам, перенесшим холецистэктомию. В остальных случаях при сохранном желчном пузыре данный диагноз остается предметом дискуссии.

Клинически билиарная боль характеризуется следующими особенностями или признаками [4]:

- может локализоваться в эпигастральной области или правом подреберье с возможной иррадиацией в правую подлопаточную область;
- стойкая, длится не менее 30 мин;
- может возникать с разными интервалами времени (не ежедневно), при этом важно подчеркнуть, что боль может возникать в ночное время;
- может снижать активность пациента;
- не имеет четкой связи с актом дефекации и отхождением газов, с изменением положения тела, приемом антацидов или антисекреторных препаратов;
- может сопровождаться тошнотой, иногда рвотой, которая не приносит облегчения.

Важно подчеркнуть, что приступы боли при функциональном билиарном расстройстве не всегда могут быть обусловлены погрешностями в диете и нередко возникают без видимых причин, иногда на фоне стрессов, после приема определенных лекарственных препаратов, которые оказывают влияние на моторику желчевыводящих путей (эстрогены, опиоиды, соматостатин).

Необходимым диагностическим лабораторным минимумом являются клинический и биохимический анализы крови (оценка уровня билирубина, активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) или панкреатических ферментов) и копрологическое исследование (в том числе для исключения паразитарных инвазий).

В качестве инструментальных методов диагностики назначается ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) для осмотра в первую очередь слизистой двенадцатиперстной кишки и области большого дуоденального сосочка. При УЗИ также можно оценить фракцию выброса (опорожнения) желчного пузыря методом динамической эхохолецистографии (УЗ-холецистографии).

При дисфункции сфинктера Одди необходимо выполнение магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ), или эндоскопического УЗИ панкреатобилиарной зоны, или билиосцинтиграфии с ^{99m}Tc . Колоноскопия выполняется для исключения колоректального рака в качестве скрининга.

Важным для врача-клинициста является проведение дифференциально-диагностического поиска для исключения заболеваний, для которых характерна абдоминальная боль в верхней части живота (язвенная болезнь, функциональная диспепсия, патология большого дуоденального сосочка (папиллит, стеноз, опухоль), хронический панкре-

Таблица 1. Дифференциальный диагноз билиарной боли при дисфункции желчевыводящих путей и желчной колике при желчнокаменной болезни [5]

Признак	Билиарная боль	Желчная колика
Провокация	Возможно, пища, стресс	Пища, тряска
Характер	Постоянный	Схваткообразный
Интенсивность	Умеренная	Высокая, нарастает
Локализация	Эпигастральная область, правое подреберье	Эпигастральная область, правое подреберье
Продолжительность	Чаще около 30 мин	Любая
Иррадиация	Правое подреберье	Правое плечо, лопатка и др.
Суточный ритм	Любая	Поздняя, ночная
Тошнота, рвота	Редко	Часто, без облегчения
Желтуха, лихорадка, лейкоцитоз, повышение уровня С-реактивного белка	Нет	Часто
Повышение уровня АЛТ, АСТ	Возможно	Часто
Повышение уровня гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы	Нет	Часто
УЗИ органов брюшной полости	Нарушена сократимость желчного пузыря после еды, возможен билиарный сладж	Билиарная гипертензия, стенка желчного пузыря более 3 мм, камень шейки
Эндо-УЗИ, МРХПГ	Нет	Камни протоков

атит, желчнокаменная болезнь, хронический холецистит и некоторые другие). Билирную боль необходимо отличать от желчной колики, обусловленной наличием желчнокаменной болезни (табл. 1).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка М., 32 года, обратилась с жалобами на периодическую (не ежедневную) приступообразную боль в правом подреберье, которая появляется или усиливается после приема жареной пищи или при стрессовых ситуациях, продолжительностью около 30–40 мин. Боль без четкой связи с актом дефекации. Периодически ощущает тошноту, горечь во рту, на фоне чего аппетит несколько снижен. Стул ежедневный, с чередованием плотной или кашицеобразной консистенции, без патологических примесей, 1–2 р/сут.

Из анамнеза: в детстве диагностирована деформация желчного пузыря, однако ранее болей не отмечала. Иногда беспокоили запоры. В 24 года перенесла лямблиоз, лечилась амбулаторно. Контрольное обследование не выполнялось. При оценке лабораторных обследований никаких значимых отклонений, со слов пациентки, ранее не выявляли. Около 2 лет назад стала отмечать периодические приступообразные боли в эпигастриальной области и/или правом подреберье, появление которых связывает со стрессом либо погрешностями в диете (переедание, фаст-фуд, любит жареную картошку). При соблюдении строгой диеты или приеме спазмолитиков боли купировались, иногда принимала антациды — без значимого эффекта. Последнее ухудшение связывает со стрессом на работе и с нарушением режима питания. Применение дротаверина, мебеверина не позволяло полностью купировать боль.

Наследственный анамнез: у матери — желчнокаменная болезнь, ожирение.

Гинекологический анамнез: цикл регулярный, гормональные контрацептивы не принимает.

Объективно. Состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски и влажности, склеры и видимые слизистые без изменений. Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненны при пальпации. Периферических отеков нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумы не выслушиваются. ЧСС 72 в минуту. АД 120/75 мм рт. ст. на обеих руках. Частота дыхательных движений 16 в минуту. Перкуторно: ясный легочный звук, дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Язык влажный, обложен у корня белым налетом. Живот несколько вздут. При пальпации мягкий, участвует в дыхании, перистальтика сохранена; отмечается умеренная болезненность в правом подреберье, в точке желчного пузыря. Пузырные симптомы (Ортнера, Кера, Мерфи) отрицательные. При глубокой пальпации кишечника: дискомфорт в правой подвздошной области, петли толстой кишки подвижные, не урчат при пальпации. Печень не увеличена, край эластичный. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон.

Обследование: выполнены все необходимые лабораторно-инструментальные методы диагностики. Клинический и биохимический анализы крови без отклонений. Копрограмма без значимых отклонений. Кальпротектин — 45 мкг/г (норма <50). Полимеразно-цепная реакция кала на лямблии — не обнаружено, суммарные антитела к лямблиям — отрицательные. ЭГДС — эритематозная гастропатия. ¹³C-уреазный дыхательный тест — отрицатель-

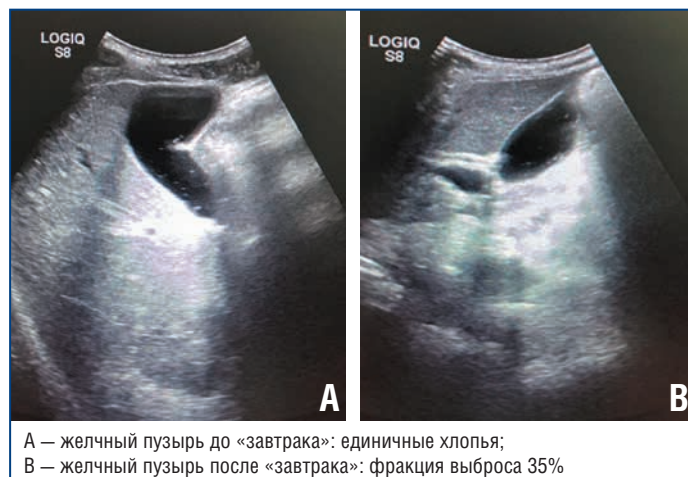


Рис. 1. Данные УЗ-холецистографии пациентки М.

ный. УЗИ органов брюшной полости: складка по задней стенке желчного пузыря, невыраженное уплотнение его стенки, в просвете хлопья. УЗ-холецистография: фракция выброса желчного пузыря — 35% (рис. 1). Также выполнено классическое трехфазное дуоденальное зондирование, по результатам которого яйца гельминтов, вегетативные формы и цисты простейших не обнаружены во всех трех порциях. Посев на аэробную и факультативно-анаэробную флору: нормальная и условно-патогенная флора не обнаружена.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно жалобам (билиарная боль), анамнезу заболевания (лямблиоз, нарушение режима и характера питания, частые стрессовые ситуации) и данным лабораторно-инструментального обследования у пациентки имеет место функциональное расстройство желчного пузыря.

Основными критериями дисфункции желчного пузыря являются [3, 5]:

- билиарная боль;
- сохраненный и функционирующий желчный пузырь;
- отсутствие в желчном пузыре камней или других структурных нарушений.

К подтверждающим критериям функционального расстройства желчного пузыря относят:

- низкую сократительную способность желчного пузыря (фракция выброса желчного пузыря по данным визуализирующих методов исследования менее 40% не является специфическим признаком и не требуется для постановки диагноза);
- размеры холедоха до 0,6 см;
- неизменные показатели печеночных ферментов, билирубина, амилазы/липазы.

Пациентке были выполнены обязательные исследования, позволяющие установить указанную патологию. В качестве дополнительного метода обследования выполнены динамическая УЗ-холецистография и дуоденальное зондирование. УЗ-холецистография позволяет оценить фракцию выброса желчного пузыря. Объем желчного пузыря определяют натощак и после приема внутрь стимулятора сокращения. В настоящее время вместо жиродержащих пищевых стимуляторов и сульфата все чаще применяют сорбитол. В норме максимальное сокращение желчного пузыря происходит через 30–40 мин после

приема стимулятора, фракция опорожнения, как правило, составляет 50–80%. При дисфункции желчного пузыря фракция выброса составляет менее 40% [1]. Несмотря на то, что точность УЗ-холецистографии недостаточно хорошо изучена, данный метод является безопасным, доступным и применяется в качестве дополнительной диагностики дисфункции желчного пузыря. Полученный при выполнении динамической эхохолецистографии результат (фракция выброса желчного пузыря — 38%) подтверждает наличие у пациентки дисфункции желчного пузыря.

Было выполнено еще одно дополнительное исследование — дуоденальное зондирование. Этот метод на современном этапе развития медицины применяется не так часто, что, возможно, обусловлено длительностью процедуры (от 1,5 ч), инвазивностью и, нередко, плохой переносимостью пациентами. Однако, хотя дуоденальное зондирование не рассматривается даже в качестве дополнительного или подтверждающего метода диагностики в национальных клинических рекомендациях по дискинезиям желчевыводящих путей [6], оно имеет свои положительные стороны и в ряде случаев позволяет получить определенную информацию при заболеваниях желчного пузыря и желчных ходов (например, оценить концентрационную и сократительную функции желчного пузыря), а также судить о наличии воспалительного процесса, микробов и паразитов в желчных путях. Также дуоденальное зондирование позволяет оценивать состояние сфинктеров Люткенса (сфинктер пузырного протока) и Одди. Учитывая, что у пациентки в анамнезе имел место лямблиоз, после терапии которого в амбулаторных условиях контроль эффективности лечения не выполнялся, а также наблюдался неполный клинический ответ на применение некоторых спазмолитиков, было назначено дуоденальное зондирование, которое позволило исключить наличие паразитов, простейших и роста какой-либо флоры в желчном пузыре.

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНОМ БИЛИАРНОМ РАССТРОЙСТВЕ (НА КЛИНИЧЕСКОМ ПРИМЕРЕ)

Основным подходом в терапии функциональных билиарных расстройств является комплекс различных мероприятий по коррекции диеты (приближена к столу № 5 по Певзнеру), изменению образа жизни, исключению вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем), которые негативно влияют на моторику желчевыводящих путей и состояние окружающих органов. Если женщина принимает гормональные препараты (эстрогены и др.), необходимо пересмотр их назначения, желателен отмена, поскольку данные препараты влияют на перистальтическую активность и желчеотделение. Не менее важным является нормализация режима труда и отдыха, при необходимости показано санаторно-курортное лечение.

Консервативное лечение функциональных расстройств желчевыводящих путей направлено в первую очередь на купирование болевого абдоминального синдрома. В качестве терапии первой линии вполне обоснованно назначение препаратов спазмолитического действия [7]. При дисфункции желчного пузыря спазмолитики оказывают свое действие на сфинктер пузырного протока, при функциональном расстройстве сфинктера Одди мишенью является сам сфинктер.

На российском фармацевтическом рынке имеется довольно широкий выбор спазмолитиков с различным механизмом действия (табл. 2) [8].

Пациентка принимала дротаверин и мебеверин. Дротаверин относится к группе селективных ингибиторов изоформы фосфодиэстеразы IV, механизм действия которых заключается в регуляции контрактильной активности кишечника, желче- и мочевыводящих путей, миометрия, что обеспечивает высокий спазмолитический эффект и избирательность действия [9]. Мебеверин гидрохлорид относится к спазмолитикам миотропного действия, оказывает прямое регулирующее действие на гладкую мускулатуру кишечника и находящегося в его стенке сфинктера

Таблица 2. Механизм действия основных спазмолитических препаратов

Этап сокращения мышечного волокна	Класс лекарственных средств, блокирующих сокращение
Нейротропные спазмолитики	
Активация м-холинорецепторов мышечного волокна	М-холиноблокаторы – с воздействием на ЦНС: атропин, платифиллин, метацин, гастроцепин; – без воздействия на ЦНС: гиосцина бутилбромид
Миотропные спазмолитики	
Открытие Na ⁺ -каналов и поступление Na ⁺ в клетку	Блокаторы Na⁺-каналов (мебеверин, гимекромон)
Открытие Ca ²⁺ -каналов и поступление Ca ²⁺ в клетку (из вне-/внутриклеточного депо), выход K ⁺ из клетки	Блокаторы Ca²⁺-каналов (пинаверия бромид, отилония бромид, альверин)
Активация фосфодиэстеразы, распад циклического аденозинмонофосфата, обеспечение энергией сокращения мышечных волокон	Блокаторы фосфодиэстеразы (папаверин, дротаверин)
Комбинированные спазмолитики	Альверин + симетикон (метеоспазмил)
Другие мышечные релаксанты	
Регуляция транспорта ионов Ca ²⁺ в клетку с участием серотониновых рецепторов	Антагонисты 5HT₃, 5HT₄ рецепторов (ондансетрон, гранисетрон, трописетрон)
Регуляция сокращения мышечных волокон с участием опиоидных рецепторов	Агонист мю/дельта/каппа-рецепторов (тримебутин)

Одди [1, 7]. Мебеверин расслабляет гладкомышечные клетки за счет прекращения входящего тока натрия и препятствует их полной гипотонии за счет блокады выхода калия. Следовательно, данный спазмолитик имеет двойной механизм действия — устраняет спазм и не вызывает гипотонию кишечника. Кроме того, не обладает антихолинергическим действием.

К миотропным спазмолитикам относят и препарат гимекромон (например, Холикрон), который также является блокатором натриевых каналов. Препарат представляет собой синтетический аналог умбеллиферона, содержащегося в плодах аниса и фенхеля [1]. Отличительная особенность гимекромона — избирательность действия на сфинктер желчного пузыря и сфинктер Одди, поскольку препарат выводится в желчь. Таким образом, он сочетает в себе спазмолитические и желчегонные свойства, обеспечивает гармоничное опорожнение внутри- и внепеченочных желчных путей. При этом важно, что препарат не обладает прямым желчегонным действием (при билиарной боли желчегонный эффект не всегда желателен), но облегчает приток желчи в пищеварительный тракт, тем самым усиливая энтерогепатическую рециркуляцию желчных кислот. Преи-

мущество гимекромона заключается и в том, что он практически не оказывает влияния на гладкие мышцы других органов, в частности кровеносной системы и кишечной мускулатуры [10].

Для достижения максимального эффекта, а также для минимизации побочных эффектов в лечении функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди предпочтение следует отдавать препаратам с максимальной селективностью действия на желчевыводящие пути.

Пациентке М. для купирования билиарной боли, обусловленной дисфункцией желчного пузыря, был рекомендован прием гимекромона (Холикрон) в виде курсового лечения по 200 мг (при необходимости увеличение дозы до 400 мг на 1 прием) 3 р/сут за 20–30 мин до еды в течение 21 дня. В дальнейшем возможен прием в режиме «по требованию» по 200–400 мг внутрь [1].

Среди основных подходов патогенетической терапии функциональных билиарных расстройств наряду с применением спазмолитиков рекомендовано назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) или артишока, что позволяет улучшить реологические свойства желчи и проводить профилактику камнеобразования [1, 5]. Учи-

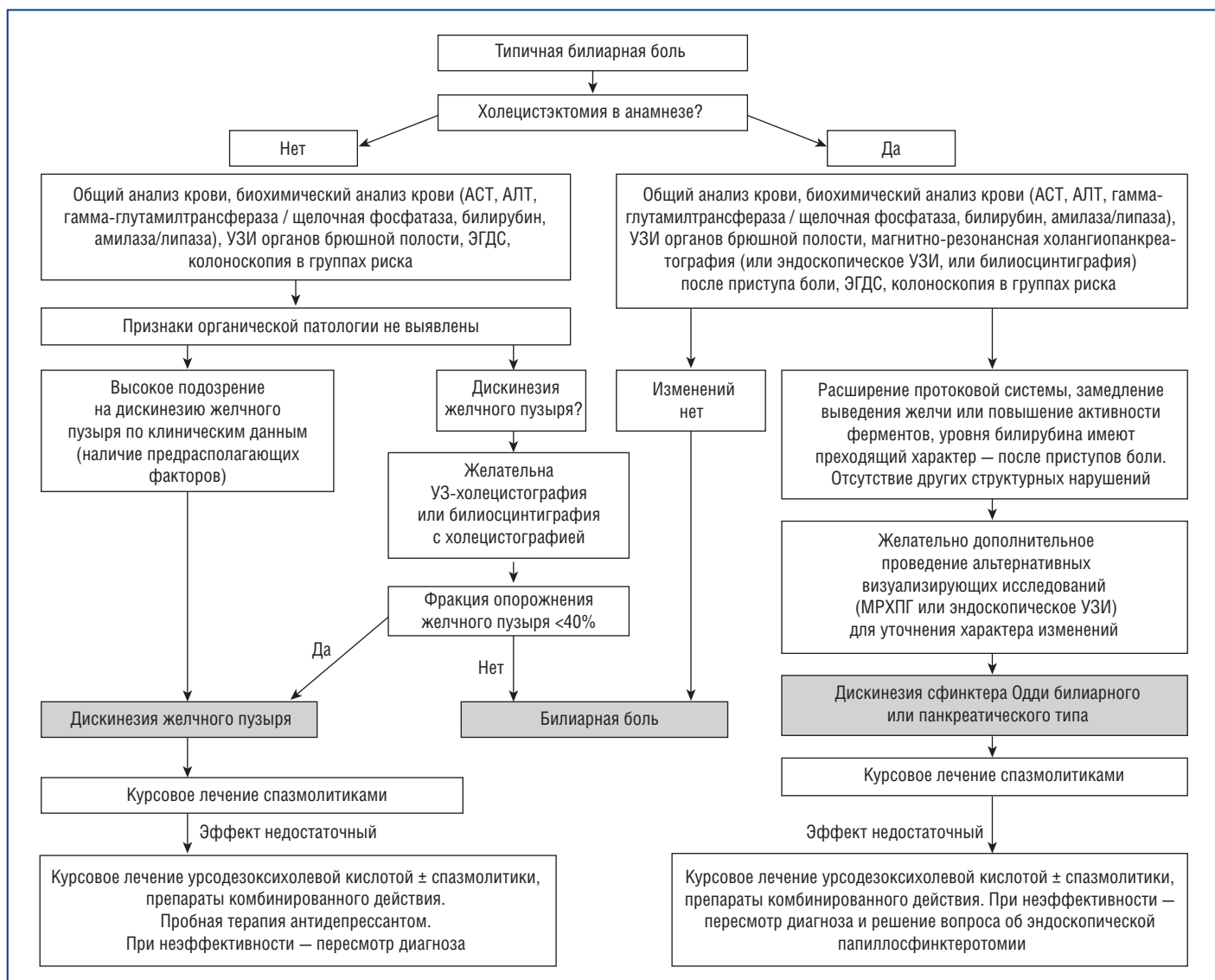


Рис. 2. Алгоритм ведения пациентов с дискинезией желчного пузыря и желчных путей



ХОЛИКРОН

Гимекромон 200 мг
Желчегонное средство

Обладает двойным действием:



желчегонным
избирательным спазмолитическим
в отношении желчных путей



Рекомендован при
желчекаменной болезни



Рекомендован после
удаления желчного пузыря



ПОМОЩЬ ПЕЧЕНИ СО ВСЕХ СТОРОН!

ОТПУСКАЕТСЯ БЕЗ РЕЦЕПТА ВРАЧА

*РУ ЛП-006865 от 23.03.2021 информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

РЕКЛАМА

тывая наличие у пациентки билиарного сладжа, к терапии гимекроном был добавлен препарат УДХК в дозе 10 мг/кг массы тела на ночь длительностью 1 мес.

Кроме применения лекарственных препаратов обязательно соблюдение диетических рекомендаций (питание согласно столу № 5 по Певзнеру): режим питания с частыми приемами небольшого количества пищи (5–6-разовое питание) с последним приемом пищи непосредственно перед сном для поддержания регулярного опорожнения желчных путей, устранения застоя желчи; пища должна содержать достаточное количество растительного жира (до 80 г в сутки) и др.

Через 7 дней пациентка отметила полное купирование билиарной боли.

В национальных клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей [2] представлен последовательный алгоритм диагностики и лечения функциональных билиарных расстройств, который помогает врачу-клиницисту определить тактику ведения пациентов при дисфункции желчевыводящих путей (рис. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Функциональные расстройства билиарного тракта являются широко распространенной патологией у пациентов всех возрастных групп, но чаще ей подвержены лица трудоспособного возраста. Несмотря на широкие возможности диагностики, для правильной постановки данного диагноза требуется комплексный подход, включающий сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр, лабораторные (клинический анализ крови, определение концентрации билирубина, активности АЛТ, АСТ, панкреатических ферментов, а также копрологическое исследование) и инструментальные (УЗИ органов брюшной полости, ЭГДС, МРХПГ, эндоскопическое УЗИ и билиосцинтиграфия) методы обследования. Терапия функциональных билиарных расстройств является комплексной и включает диетотерапию, изменение образа жизни, коррекцию факторов риска и медикаментозное лечение. В настоящее время на вооружении у врача-клинициста имеется довольно широкий спектр спазмолитических препаратов. Однако предпочтение следует отдавать препаратам с мак-

симальной селективностью действия на желчевыводящие пути, что позволяет значительно улучшить самочувствие и качество жизни пациентов.

Благодарность

Редакция благодарит «Озон Фарма» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Литература

1. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Охлобыстин А.В., Буеверов А.О. Наиболее распространенные заболевания желудочно-кишечного тракта и печени: Справочник для практикующих врачей. М.: Литтерра; 2008. [Ivashkin V.T., Lapina T.L., Okhlobystin A.V., Buyeverov A.O. The most common gastrointestinal and liver diseases: manual for general practitioners. M.: Litterra; 2008 (in Russ.).]
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(3):63–80. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Shulpekova Yu.O. et al. Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2018;28(3):63–80 (in Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80.
3. Drossman D.A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. Gastroenterology. 2016;150(6):1262–1279. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
4. Clouse R.E., Mayer E.A., Aziz Q. et al. Functional abdominal pain syndrome. Gastroenterology. 2006;130:1492–1497. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.062.
5. Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А. Функциональные расстройства билиарного тракта в практике специалистов амбулаторного звена: оптимальный выбор терапии. Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология». 2019;38(413):9–18. [Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A. Functional disorders of biliary tract in practice of outpatient specialists: optimal treatment choice. Medical alphabet. 2019;38(413):9–18 (in Russ.)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-4-38(413)-9-18.
6. Phases of duodenal sounding. Indications for gastric cavity sounding and examination (Electronic resource.) URL: <https://marriott-aurora.ru/en/rabota-za-granicej/fazy-duodenalnogo-zondirovaniya-pokazaniya-k-zondirovaniyu-zheludochnoi/> (access date: 09.12.2021).
7. Yaghoobi M., Pauls Q., Durkalski V. et al. Incidence and predictors of post-ERCP pancreatitis in patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction undergoing biliary or dual sphincterotomy: results from the EPISOD prospective multicenter randomized sham-controlled study. Endoscopy. 2015;47(10):884–890. DOI: 10.1055/s-0034-1392418.
8. Белоусова Л.Н., Барышникова Н.В., Павлова Е.Ю. и др. Особенности действия различных спазмолитиков: анализ данных ПЭГЭГ. Фарматека. Гастроэнтерология. 2014;14:70–75. [Belousova L.N., Baryshnikova N.V., Pavlova E.Yu. et al. Features of the action of various antispasmodics: analysis of PEGEG data. Pharmateka. 2014;14:70–75 (in Russ.)].
9. Леонова М.В. Место дротаверина среди современных спазмолитиков. РМЖ. 2011;17:1100. [Leonova M.V. The place of drotaverine among modern antispasmodics. RMJ. 2011;17:1100 (in Russ.)].
10. Степанова Е.В., Лоранская И.Д., Ракитская Л.Г., Мамедова Л.Д. Билиарные дисфункции. Эффективность спазмолитической терапии. Эффективная фармакотерапия. 2020;16(1):62–68. [Stepanova Ye.V., Loranskaya I.D., Rakitskaya L.G., Mamedova L.D. Biliary Dysfunctions. An efficacy of the Antispasmodic Medical Therapy. Effective pharmacotherapy. 2020;16(1):62–68 (in Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-1-62-68.

Современное понимание функции и дисфункции эндотелия сосудов. Обзор литературы

К.м.н. Е.Ю. Юпатов¹, к.м.н. Т.Е. Курманбаев², Ю.Л. Тимошкова²

¹КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

У человека и животных основную роль в поддержании нормальной жизнедеятельности организма играет уровень метаболизма в тканях, который напрямую зависит от скорости кровотока. Эндотелиальные клетки образуют внутреннюю оболочку сосудов и играют важную роль в процессе тканевого дыхания и метаболизма. Они обладают уникальной способностью к репарации и активно участвуют в процессе неоангиогенеза на протяжении всей жизни. Разные типы эндотелиальных клеток обладают метаболическими свойствами, которые определяют их функцию в ангиогенезе при стимуляции факторами роста. Гипоксия является одним из основных стимуляторов ангиогенеза, что занимает важное место в патогенезе атеросклероза и злокачественных новообразований. Чувствительность к повреждающим факторам обуславливает развитие дисфункции эндотелия с увеличением проницаемости сосудистой стенки и индукции синтеза цитокинов и молекул адгезии, созданием протромботической среды, дедифференциацией клеток, что в итоге приводит к нарушению функции органа. Дисфункция эндотелия — ключевое звено в ряде патологических состояний, например преэклампсии, атеросклероза, а также осложнений COVID-19. В обзоре приводятся современные данные об особенностях метаболизма эндотелия, участии последнего в ангиогенезе, а также роли эндотелиальной дисфункции в патогенезе COVID-19.

Ключевые слова: эндотелий, ангиогенез, дисфункция эндотелия, гипоксия, гликолиз, новая коронавирусная инфекция.

Для цитирования: Юпатов Е.Ю., Курманбаев Т.Е., Тимошкова Ю.Л. Современное понимание функции и дисфункции эндотелия сосудов. Обзор литературы. РМЖ. 2022;3:20–23.

ABSTRACT

Understanding endothelial function and dysfunction: state-of-the-art (a review)

E.Yu. Yupatov¹, T.E. Kurmanbaev², Yu.L. Timoshkova²

¹Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan

²S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

Tissue metabolism, which directly depends on blood flow velocity, is crucial for the normal functioning of human and animal organisms. Endothelial cells have an essential role in tissue respiration and metabolism. These cells are characterized by unique reparative activity extensively involved in angiogenesis throughout life. Various endothelial cells have metabolic properties that determine their functions during angiogenesis when stimulated with growth factors. Hypoxia is one of the principal stimulators of angiogenesis, thereby having a vital role in the pathogenesis of atherosclerosis and malignancies. Susceptibility to damaging factors accounts for endothelial dysfunction with increased vascular permeability, cytokine and adhesion molecule synthesis, generation of pro-thrombotic environment, and cell dedifferentiation. The result is organ dysfunction. Endothelial dysfunction is the critical element of many disorders, e.g., preeclampsia, atherosclerosis, and COVID-19 complications. This paper reviews current data on endothelial metabolism, involvement in angiogenesis, and the role of endothelial dysfunction in the COVID-19 pathogenesis.

Keywords: endothelium, angiogenesis, endothelial dysfunction, hypoxia, glycolysis, COVID-19.

For citation: Yupatov E.Yu., Kurmanbaev T.E., Timoshkova Yu.L. Understanding endothelial function and dysfunction: state-of-the-art (a review). RMJ. 2022;3:20–23.

ВВЕДЕНИЕ

Эндотелий сосудов играет важную роль в регуляции сосудистого тонуса в норме и при различных заболеваниях. Под термином «функция эндотелия» принято подразумевать регуляцию капиллярного кровотока, осуществляемую за счет динамической смены фаз вазоконстрикции и вазодилатации сосудов резистивного типа в соответствии с потребностями клеточного обмена веществ [1, 2], соответственно, «дисфункция эндотелия» — это нарушение регуляции динамической реакции сосудов в ответ на соответствующие раздражители. Дисфункция эндотелия лежит в основе множества патологических

состояний, таких как атеросклероз, артериальная гипертензия, преэклампсия [1–3].

Эндотелиальные клетки (ЭК) являются клетками внутренней оболочки сосудов и играют важную роль в процессе тканевого дыхания и метаболизма. Нормальные ЭК взрослого человека остаются в основном неподвижными, но могут быстро активироваться в ответ на травму или патологические состояния, когда требуется ангиогенез [4]. Ангиогенез регулируется тремя основными подтипами ЭК, которые выполняют специализированные задачи: клетки, инициирующие ангиогенез, которые направляют рост сосудистого отростка в ответ на факторы роста; стеблевые клет-

ки, которые разрастаются и удлиняют росток; покоящиеся клетки, которые присутствуют в новообразующихся сосудах и регулируют сосудистый гомеостаз и функцию эндотелиального барьера [5, 6]. В обзоре представлены данные литературы о функции и дисфункции ЭК. Нами проведен поиск и анализ опубликованных полнотекстовых обзорных и оригинальных статей на иностранном (английском) и русском языках с использованием баз данных eLIBRARY.RU, Google Scholar, Web of Science, Scopus и PubMed за период с 2004 по 2021 г. Приоритет отдавался оригинальным статьям, посвященным исследованиям состояния эндотелия, а также его изменениям при различных заболеваниях у людей. Для поиска были использованы следующие ключевые слова: эндотелий, дисфункция эндотелия, физиология эндотелия.

ПРОЦЕСС НЕОВАСКУЛОГЕНЕЗА

Сосудистая сеть раньше всех остальных органов формируется в процессе онтогенеза и впоследствии созревает в замкнутую сложную систему сосудов различного диаметра. Все органы и ткани организма, за исключением хрящевой ткани и роговицы, зависят от тока крови, необходимого для осуществления процессов жизнедеятельности [4, 7].

Процесс васкулогенеза начинается на раннем этапе развития эмбриона. Мезодермальные ангиобласты объединяются с образованием примитивных сосудистоподобных трубок, лишенных стенки, также в процессе первичного ангиогенеза принимают участие гемангиобласты, впоследствии дифференцирующиеся в эндотелиальные и гемопоэтические клетки [8, 9].

Последующее ремоделирование сосудистого русла достигается двумя механизмами: инвагинацией и прорастанием сосудов. Инвагинация приводит к расширению капиллярного русла за счет «разделения» капилляра на два соседних сосуда, при этом противоположные стенки первичного сосуда выступают в его просвет, происходит контакт ЭК друг с другом, чтобы сформировать локальный эндотелиальный бислой, с имеющимися связями между ЭК. Перициты и миофибробласты покрывают образовавшийся полый транскапиллярный столб, который увеличивается по окружности, разделяя капилляр на два параллельных сосуда [10].

Прорастание сосудов возникает в результате увеличивающейся потребности тканей в кислороде, что стимулирует выработку факторов роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), факторов роста фибробластов и других проангиогенных факторов. VEGF стимулируют рецепторы на поверхности эндотелия, в результате чего развивается локальная релаксация сосуда, происходит разрушение контактов между эндотелиоцитами, отделение перицитов и разрушение базальной мембраны. Далее происходит миграция клеток эндотелия и удлинение будущего сосудистого ростка. При этом дифференцируются концевые и стеблевые ЭК [11].

Несмотря на то, что процесс прорастания происходит из ЭК одного и того же сосуда, концевые и стеблевые клетки в формирующемся сосуде различаются как функционально, так и морфологически. Концевые клетки имеют многочисленные филоподии и выступы, соответствующие их высокоподвижному поведению, тогда как у стеблевых клеток относительно мало филоподий [12].

Интересно, что ЭК, являющаяся клеткой-инициатором прорастания, «навязывает» фенотип клеткам посредством экспрессии лиганда Notch Delta-like 4 (Dll4). В соседних ЭК Dll4 связывает рецепторы Notch, вызывая высвобождение внутриклеточного домена Notch и управление экспрессией рецептора VEGF1 (VEGFR1) [13], на фоне снижения экспрессии VEGFR2. Повышенное соотношение VEGFR1/VEGFR2 снижает чувствительность ЭК к VEGF и «навязывает» фенотип стеблевых клеток [14].

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК

В метаболизме ЭК основную роль занимает процесс гликолиза, который имеет ряд преимуществ перед окислительным фосфорилированием: во-первых, высокая скорость гликолиза поддерживает продукцию лактата, который функционирует как проангиогенная сигнальная молекула [15, 16]. Во-вторых, активные формы кислорода сохраняются на минимальном уровне, тогда как количество кислорода, доступного для передачи тканям, остается на достаточном уровне [17]; в-третьих, зависимость от гликолиза создает предпосылки для прорастания ЭК в бессосудистую, гипоксическую среду, где уровни интерстициальной глюкозы не ограничивают скорость процесса [18, 19].

Активность процесса гликолиза напрямую зависит от стимуляции VEGF, которые способны повышать уровень экспрессии переносчика глюкозы 1 и гликолитических ферментов, таких как лактатдегидрогеназа (ЛДГ) А и бифункциональная 6-фосфофрукто-2-киназа/фруктозо-2,6-бисфосфатаза-3 (6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase 3, PFKFB3). Последняя является регулятором гликолиза и использует свою киназную активность (которая в 700 раз превышает фосфатазную активность) для выработки фруктозо-2,6-бисфосфата, который аллостерически активирует ограничивающий скорость гликолитический фермент фосфофруктокиназу-1. Несмотря на то, что генетически обусловленный дефицит или химическое ингибирование PFKFB3 лишь частично (на 40%) снижает гликолиз, этого достаточно, чтобы существенно нарушить прорастание ЭК *in vitro*, а также ветвление и разрастание сосудов *in vivo* [20–22]. В зрелом эндотелии наблюдается снижение активности гликолиза и уменьшение количества митохондрий, что обуславливает функциональный покой эндотелия [23].

Следует отметить, что количество митохондрий в эндотелии составляет примерно 2–6%, при этом в гепатоцитах их содержится 28%. Однако при переходе из состояния покоя в ангиогенез потребление кислорода в ЭК усиливается в 3 раза [24]. При этом работа митохондрий эндотелия согласуется с эффектом Крэбтри, при котором более низкие уровни глюкозы (~1 ммоль/л) вызывают усиление митохондриального дыхания с противоположными эффектами (ингибирование роста и снижение дыхания) при высоких уровнях глюкозы [25].

ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА ЛИПИДОВ В ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ

Эндотелиальные клетки не только способны накапливать липиды, но также самостоятельно их синтезировать. Поскольку ферменты синтеза триглицеридов находят-

ся в эндоплазматическом ретикулуме, образование липидных капель *de novo* предположительно происходит в его мембране. При необходимости липиды гидролизуются с образованием жирных кислот при участии триглицеридлипазы жировой ткани, гормоночувствительной липазы и моноглицеридлипазы [26]. Кавеолы (Cav-1–3) представляют собой белки оболочки, управляющие биоге-незом кавеол, т. е. микродоменов липидных рафтов с кол-бообразной структурой выпячивания 60–100 нм. Потеря эндотелиального Cav-1 нарушает образование липидных капель за счет усиленного липолиза под влиянием гормоночувствительной липазы, что, возможно, объясняет, почему мышцы с дефицитом Cav-1 защищены от атеросклероза [27]. Образование липидных капель в ЭК необходимо для предотвращения липотоксичности, обеспечения процесса β -окисления жирных кислот для снижения интенсивности процесса гликолиза и высвобождения жирных кислот из ЭК в соседние периваскулярные клетки [26].

Таким образом, ЭК принимают активное участие в обмене липидов: синтез липидов в ЭК необходим для их миграции, ингибирование ацетил-КоА-карбоксилазы сдвигает липидный состав мембран ЭК в сторону увеличения уровня полиненасыщенных жирных кислот, что снижает текучесть мембран, образование филоподий и миграцию ЭК [28]. Наличие липидов в ЭК способно вызвать дисфункцию эндотелия: окисленные фосфолипиды, увеличивают секрецию пуринов, при этом для поддержания клеточного уровня АТФ ЭК увеличивают синтез глицина посредством регуляции митохондриальной метилентетрагидрофолат дегидрогеназы/циклогидролазы [29]. ЭК транспортируют липиды в другие клетки. При этом важное значение в этом процессе имеет транслоказа жирных кислот FAT/CD36, отвечающая за перенос жирных кислот через клеточную мембрану. Внутри ЭК липиды находятся либо в свободном состоянии в виде жирных кислот, либо связаны с белками, связывающими жирные кислоты, которые транспортируют жирные кислоты к местам назначения [30].

Таким образом, эндотелий сосудов играет жизненно важную и повсеместную роль в сосудистом гомеостазе, регулируя транспорт клеток, питательных веществ и метаболитов между кровотоком и подлежащими тканями. Сахарный диабет, ожирение, дислипидемия, курение способны вызывать дисфункцию эндотелия, проявлением которой могут быть: повреждение и утрата целостности с увеличением проницаемости сосудистой стенки, индукция синтеза цитокинов и молекул адгезии, метаболические нарушения, создание протромботической среды, дедифференциация клеток [31].

ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ В УСЛОВИЯХ ГИПОКСИИ

При тканевой гипоксии увеличивается экспрессия факторов, индуцируемых гипоксией (*hypoxia-inducible factors*, HIF-факторы), за счет пролилгидроксилазы (*prolyl hydroxylase domain*, PHD). PHD необходим кислород для гидроксилирования субъединицы HIF α . Во время гипоксии PHD теряет способность гидроксилировать HIF из-за их ферментативной зависимости от кислорода, и потеря этого механизма деградации приводит к активации HIF-опосредованной программы транскрипции, которая включает в себя индукцию ангиогенеза, метаболизма глюкозы и рас-

сматривается как важный фактор в развитии злокачественных опухолей. HIF транскрипционно функционирует как гетеродимер, состоящий из субъединиц HIF α и HIF β s, который связывается с элементом ответа на гипоксию в промоторе генов-мишеней. В большинстве типов клеток HIF-1 экспрессируется при острой гипоксии. Переход от HIF-1 к HIF-2 наблюдается в случае хронизации процесса гипоксии, несмотря на то, что большинство генов регулируется и тем и другим фактором одновременно [32]. HIF-2 α увеличивает экспрессию тирозинфосфатазы, что, в свою очередь, снижает фосфорилирование V-кадгерина, поддерживая целостность связи, и предотвращает потерю барьерной функции эндотелия [33]. Экспрессия HIF-1 α в альвеолярных ЭК усиливает реакцию воспаления и способствует клеточноопосредованному воспалению с активацией CD4⁺ и CD8⁺, а также увеличивает экспрессию провоспалительных цитокинов интерлейкина (ИЛ) 2 и фактора некроза опухоли- α , которые подавляют CD55, в результате чего происходит усиление комплемент-ассоциированного повреждения эндотелия [34]. Кроме того, HIF-1 α миелоидных клеток является ключевым фактором активации клеток в условиях гипоксии и воспаления за счет модуляции клеточной энергетике, активации гликолитических ферментов и транспортеров глюкозы, что позволяет генерировать АТФ в условиях гипоксии и предотвращать апоптоз клеток врожденного иммунитета. Однако при хронических инфекциях HIF-1 α предотвращает чрезмерное рекрутирование лимфоцитов в интерстиций легких и иммунопатологические последствия для организма хозяина [35]. Увеличение количества циркулирующих ЭК-предшественников положительно коррелирует с выживаемостью пациентов [36].

ПОВРЕЖДЕНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ COVID-19

Исходное повреждение эндотелия обнаруживается у пациентов с сахарным диабетом и ожирением за счет повышения содержания адипокинов в плазме: этот эффект связан с активацией на фоне воспаления криопирин и аутокринной продукцией ИЛ-1 β [37]. Присоединение инфекции усиливает имеющееся повреждение эндотелия, что вызывает избыточное образование тромбина и снижение фибринолиза [38, 39]. Тромбин способствует дальнейшему повреждению эндотелия, которое можно предотвратить *in vitro* с помощью агонистов хемокинового (мотив С-Х-С) рецептора-4 (CXCR4), таких как убиквитин [40]. Более того, гипоксия может привести к увеличению экспрессии HIF-1 α и гиперкоагуляции [41]. Таким образом, у пациентов с пневмонией COVID-19 регистрируется более высокая частота тромботических эпизодов, в то время как повышенная проницаемость сосудов, по-видимому, тесно связана с повышенным тромбозом. В частности, у пациентов с пневмонией и органной недостаточностью повышенная проницаемость сосудов сильно коррелировала с тяжелой лимфопенией [42].

При проведении КТ органов грудной клетки у пациентов с COVID-19 обнаружено более раннее появление интерстициального отека легких по сравнению с пациентами, имеющими острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), с последующим присоединением альвеолярного отека, что ставит под сомнение сходство повреждения легких при COVID-19 и ОРДС. При патогистологическом исследовании образцов легочной ткани, взятых у пациентов, умерших от COVID-19, обнаруживается диффуз-

ный микроциркуляторный и макрососудистый тромбоз, что не характерно для ОРДС [43]. При этом признаков васкулита и ДВС-синдрома не наблюдается: количество антитромбина-III, фибриногена и уровень тромбоцитов незначительно снижаются на ранних этапах заболевания, в то время как уровень D-димера прогрессивно увеличивается и является прогностическим признаком тяжелого течения COVID-19 [44].

Апоптоз клеток эндотелия сосудов легких может быть также вызван наличием хронического воспаления, например при хронической обструктивной болезни легких, или остро возникать на фоне ОРДС; в последнем случае он активируется киназой Брутона, ИЛ-17. На фоне повреждения эндотелия наблюдается выделение ЛДГ в кровь апоптозными ЭК [45]. Апоптоз клеток эндотелия также может возникать на фоне вирусных инфекций путем аутофагии, которая индуцируется НАДФН-оксидазой-2 [46]. Кроме того, эндотелий лимфатических сосудов легких наиболее чувствителен к окислительному стрессу, и при инфицировании SARS-CoV-2 именно эта популяция клеток подвергается наибольшему повреждению [47].

До настоящего времени остается спорным вопрос участия тромбоцитов в процессе повреждения эндотелия при COVID-19. Известно, что низкое количество тромбоцитов увеличивает в 5 раз смертность от COVID-19, хотя опубликованные показатели неоднородны. Чаще у пациентов с COVID-19 наблюдается увеличение уровня тромбоцитов, что, вероятно, связано с повышением содержания в сыворотке тромбопоэтина на фоне пневмонии [48–50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия COVID-19 заставила обратить более пристальное внимание на изучение свойств эндотелия и предоставить практическому здравоохранению инструменты для патогенетически обоснованной терапии заболеваний, связанных с патологией эндотелия. Представленный обзор данных литературы позволяет еще раз обозначить проблему эндотелиальной дисфункции, увидеть, что эндотелий является уникальной структурой, регулирующей деятельность всего макроорганизма, а нарушение функции ЭК является важным патогенетическим механизмом, лежащим в основе генеза различных заболеваний. Несмотря на то, что имеются сведения о маркерах дисфункции эндотелия, таких как HIF, VEGF, на наш взгляд, необходим дальнейший поиск новых маркеров, применимых в рутинной клинической практике. Безусловно важным направлением выступает поиск терапевтических стратегий коррекции эндотелиальной дисфункции.

Литература

1. Шабров А.В., Апресян А.Г., Добкес А.Л. и др. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(6):733–742. [Shabrov A.V., Apreyan A.G., Dobkes A.L. et al. Current methods of endothelial dysfunction assessment and their possible use in the practical medicine. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(6):733–742 (in Russ.)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-733-742.
2. Акимцева Е.А., Котовщикова Е.Ф. Маркеры эндотелиальной дисфункции как предикторы развития ретромбозов коронарных стентов. Фундаментальные исследования. 2012;2(8):271–273. [Akimtseva Ye.A., Kotovshchikova Ye.F. Markers of endothelial dysfunction as predictors of coronary stent rethrombosis. Fundamental'nyye issledovaniya. 2012;2(8):271–273 (in Russ.)].
3. Boeldt D.S., Bird I.M. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia. J Endocrinol. 2017;232(1):R27–R44. DOI: 10.1530/JOE-16-0340.
4. Potente M., Gerhardt H., Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis. Cell. 2011;146(6):873–887. DOI: 10.1016/j.cell.2011.08.039.

5. Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease, and medicine. Nature. 2005;438(7070):932–936. DOI: 10.1038/nature04478.
6. Mazzone M., Dettori D., de Oliveira R.L. et al. Heterozygous deficiency of PHD2 restores tumor oxygenation and inhibits metastasis via endothelial normalization. Cell. 2009;136(5):839–851. DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.020.
7. Wilting J., Chao T.I. Integrated vascular anatomy. In: PanVascular Medicine. Edited by Lanzer P. Berlin: Springer; 2015:193–241. DOI: 10.1007/978-3-642-37078-6_252.
8. Ferguson J.E. 3rd, Kelley R.W., Patterson C. Mechanisms of endothelial differentiation in embryonic vasculogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25(11):2246–2254. DOI: 10.1161/01.ATV.0000183609.55154.44.
9. Patel-Hett S., D'Amore P.A. Signal transduction in vasculogenesis and developmental angiogenesis. Int J Dev Biol. 2011;55(4–5):353–363. DOI: 10.1387/ijdb.103213sp.
10. Makanya A.N., Hlushchuk R., Djonov V.G. Intussusceptive angiogenesis and its role in vascular morphogenesis, patterning, and remodeling. Angiogenesis. 2009;12(2):113–123. DOI: 10.1007/s10456-009-9129-5.
11. Wacker A., Gerhardt H. Endothelial development taking shape. Curr Opin Cell Biol. 2011;23(6):676–685. DOI: 10.1016/j.ccb.2011.10.002.
12. Gerhardt H., Golding M., Fruttiger M. et al. VEGF guides angiogenic sprouting utilizing endothelial tip cell filopodia. J Cell Biol. 2003;161(6):1163–1177. DOI: 10.1083/jcb.200302047.
13. Funahashi Y., Shawber C.J., Vorontchikhina M. et al. Notch regulates the angiogenic response via induction of VEGFR-1. J Angiogenesis Res. 2010;2(1):3. DOI: 10.1186/2040-2384-2-3.
14. Phng L.K., Gerhardt H. Angiogenesis: a team effort coordinated by notch. Dev Cell. 2009;16(2):196–208. DOI: 10.1016/j.devcel.2009.01.015.
15. Hunt T.K., Aslam R.S., Beckert S. et al. Aerobically derived lactate stimulates revascularization and tissue repair via redox mechanisms. Antioxid Redox Signal. 2007;9(8):1115–1124. DOI: 10.1089/ars.2007.1674.
16. Sonveaux P., Copetti T., De Saedeleer C.J. et al. Targeting the lactate transporter MCT1 in endothelial cells inhibits lactate-induced HIF-1 activation and tumor angiogenesis. PLoS One. 2012;7(3):e33418. DOI: 10.1371/journal.pone.0033418.
17. Eelen G., de Zeeuw P., Treps L. et al. Endothelial cell metabolism. Physiol Rev. 2018;98(1):3–58. DOI: 10.1152/physrev.00001.2017.
18. Buchwald P. A local glucose- and oxygen concentration-based insulin secretion model for pancreatic islets. Theor Biol Med Model. 2011;8:20. DOI: 10.1186/1742-4682-8-20.
19. Gatenby R.A., Gillies R.J. Why do cancers have high aerobic glycolysis? Nat Rev Cancer. 2004;4(11):891–899. DOI: 10.1038/nrc1478.
20. De Bock K., Georgiadou M., Schoors S. et al. Role of PFKFB3-driven glycolysis in vessel sprouting. Cell. 2013;154(3):651–663. DOI: 10.1016/j.cell.2013.06.037.
21. Schoors S., De Bock K., Cantelmo A.R. et al. Partial and transient reduction of glycolysis by PFKFB3 blockade reduces pathological angiogenesis. Cell Metab. 2014;19(1):37–48. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.11.008.
22. Xu Y., An X., Guo X. et al. Endothelial PFKFB3 plays a critical role in angiogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014;34(6):1231–1239. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.303041.
23. Wong B.W., Marsch E., Treps L. et al. Endothelial cell metabolism in health and disease: impact of hypoxia. EMBO J. 2017;36(15):2187–2203. DOI: 10.15252/embj.201696150.
24. Tang X., Luo Y.X., Chen H.Z., Liu D.P. Mitochondria, endothelial cell function, and vascular diseases. Front Physiol. 2014;5:175. DOI: 10.3389/fphys.2014.00175.
25. Koziel A., Woyda-Ploszczyca A., Kicinska A., Jarmuszkievicz W. The influence of high glucose on the aerobic metabolism of endothelial EA.hy926 cells. Pflugers Arch. 2012;464(6):657–669. DOI: 10.1007/s00424-012-1156-1.
26. Kuo A., Lee M.Y., Sessa W.C. Lipid droplet biogenesis and function in the endothelium. Circ Res. 2017;120(8):1289–1297. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.310498.
27. Kuo A., Lee M.Y., Yang K. et al. Caveolin-1 regulates lipid droplet metabolism in endothelial cells via autocrine prostacyclin-stimulated, cAMP-mediated lipolysis. J Biol Chem. 2018;293(3):973–983. DOI: 10.1074/jbc.RA117.000980.
28. Glatzel D.K., Koeberle A., Pein H. et al. Acetyl-CoA carboxylase 1 regulates endothelial cell migration by shifting the phospholipid composition. J Lipid Res. 2018;59(2):298–311. DOI: 10.1194/jlr.M080101.
29. Hitzel J., Lee E., Zhang Y. et al. Oxidized phospholipids regulate amino acid metabolism through MTHFD2 to facilitate nucleotide release in endothelial cells. Nat Commun. 2018;9(1):1–18. DOI: 10.1038/s41467-018-04602-0.
30. Harjes U., Kalucka J., Carmeliet P. Targeting fatty acid metabolism in cancer and endothelial cells. Crit Rev Oncol Hematol. 2016;97:15–21. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.10.011.
31. Li X., Sun X., Carmeliet P. Hallmarks of endothelial cell metabolism in health and disease. Cell Metab. 2019;30(3):414–433. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.08.011.
32. Bartoszewski R., Moszyńska A., Serocki M. et al. Primary endothelial cell-specific regulation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 and HIF-2 and their target gene expression profiles during hypoxia. FASEB J. 2019;33(7):7929–7941. DOI: 10.1096/fj.201802650RR.
33. Gong H., Rehman J., Tang H. et al. HIF2α signaling inhibits adherens junctional disruption in acute lung injury. J Clin Invest. 2015;125(2):652–664. DOI: 10.1172/JCI77701.
34. Fattahi F., Kalbitz M., Malan E.A. et al. Complement-induced activation of MAPKs and Akt during sepsis: role in cardiac dysfunction. FASEB J. 2017;31(9):4129–4139. DOI: 10.1096/fj.201700140R.

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

Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции



Единственная пневмококковая конъюгированная вакцина для детей от 2 месяцев и взрослых всех возрастов*

*Краткая ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения. Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсульные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM₁₉₇ и адсорбированные на алюминия фосфате.

ОПИСАНИЕ

Гомогенная суспензия белого цвета.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

- профилактика пневмококковых инфекций, включая инвазивные (в том числе менингит, бактериемию, сепсис, тяжелые пневмонии) и неинвазивные (внебольничные пневмонии и средние отиты) формы заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F с 2-х месяцев жизни и далее без ограничения по возрасту;

- в рамках национального календаря профилактических прививок;

- у лиц групп повышенного риска развития пневмококковой инфекции.

Вакцинация проводится в рамках национального календаря профилактических прививок согласно утвержденным срокам, а также лицам групп риска по развитию пневмококковой инфекции: с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. ВИЧ-инфекцией, онкологическими заболеваниями, получающим иммуносупрессивную терапию; с анатомической/функциональной аспленией; с установленным кохлеарным имплантом или планирующиеся на эту операцию; пациентам с подтеканием спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом; больным бронхиальной астмой; недоношенным детям; лицам, находящимся в организованных коллективах (детские дома, интернаты, армейские коллективы); реконвалесцентам острого среднего отита, менингита, пневмонии, длительно и часто болеющим детям; пациентам, инфицированным микобактерией туберкулеза; всем лицам старше 50 лет; табакокурящим лицам.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе, анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции);
- повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам;

- острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний, Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Способ введения

Вакцину вводят в разовой дозе 0,5 мл внутримышечно. Детям первых лет жизни прививки проводят в верхне-наружную поверхность средней трети бедра, лицам старше 2-х лет – в дельтовидную мышцу плеча.

Перед применением шприц с вакциной Превенар® 13 необходимо хорошо встряхнуть до получения гомогенной суспензии. Не использовать, если при осмотре содержимого шприца выявляются инородные частицы, или содержимое выглядит иначе, чем в разделе «Описание» настоящей инструкции.

Не вводить Превенар® 13 внутрисосудисто и внутримышечно в асцитичную область!
Если начата вакцинация Превенар® 13, рекомендуется завершить ее также вакциной Превенар® 13. При вынужденном увеличении интервала между инъекциями любого из приведенных выше курсов вакцинации введение дополнительных доз Превенар® 13 не требуется.

Схема вакцинации

Возраст начала вакцинации	Схема вакцинации	Интервалы и дозировка
2-6 мес	3+1 или 2+1	Индивидуальная иммунизация: 3 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Первую дозу можно вводить с 2-х мес. Ревакцинация однократно в 11-15 мес. Массовая иммунизация детей: 2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями. Ревакцинация однократно в 11-15 мес.
7-11 мес	2+1	2 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Ревакцинация однократно на втором году жизни
12-23 мес	1+1	2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями
2 года и старше	1	Однократно

Дети, ранее вакцинированные Превенар®

Вакцинация против пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар®, может быть продолжена Превенар® 13 на любом этапе схемы иммунизации.

Лица в возрасте 18 лет и старше

Превенар® 13 вводится однократно. Необходимость ревакцинации Превенар® 13 не установлена. Решение об интервале между введениями вакцины Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.

Особые группы пациентов

У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз препарата Превенар® 13 по 0,5 мл. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз препарата: первая доза вводится с третьей по шестой месяц после трансплантации. Интервал между введениями должен составлять 1 месяц. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 месяцев после введения третьей дозы. Недоношенным детям рекомендуется четырехкратная вакцинация. Первая серия иммунизации состоит из 3-х доз. Первую дозу следует вводить в возрасте 2 месяцев независимо от массы тела ребенка, последующие дозы – с интервалом 1 месяц. Введение четвертой (бустерной) дозы рекомендуется в возрасте 12-15 месяцев.

Пожилые пациенты

Иммунногенность и безопасность вакцины Превенар® 13 подтверждены для пожилых пациентов.

Условия хранения и транспортирования

При температуре от 2 до 8° С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Транспортировать при температуре от 2° С – 25° С. Не замораживать. Допускается транспортирование при температуре выше 2-8° С не более пяти дней.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

ПРЕДПРИЯТИЕ-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

1. Пфайзер Айрленд Фармасьютикалз, Ирландия Грейндж Кастрл Бизнес-парк, Клондалкин, Дублин 22, Ирландия.
2. ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

УПАКОВАНО:

ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1.

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

1. ООО «Пфайзер Инновации», 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С). Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300.
2. ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1. Тел./факс: (495) 926-2107, e-mail: info@petrovax.ru
3. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): 109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1. Тел.: (495) 698-4538; (499) 578-0230.



PP-PNA-RUS-0311 Июнь 2020
На правах рекламы

ООО «Пфайзер Инновации», Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С). Тел.: +7 (495) 287 50 00, факс: +7 (495) 287 53 00.



Мифы и реальность терапии статинами: ответы на самые актуальные вопросы

Д.м.н. И.В. Сергиенко

ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

На сегодняшний день во всем мире сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующую позицию среди причин смертности и инвалидизации населения. По данным ВОЗ, в 2019 г. смертность от ССЗ достигла 17,9 млн человек, что составляет 32% от всех случаев смерти в мире. Согласно зарубежным и отечественным рекомендациям статины занимают центральное место в медикаментозной терапии пациентов с высоким риском развития, а также уже установленными диагнозами атеросклеротических ССЗ. Статины обладают большим количеством положительных эффектов, однако приверженность пациентов липидснижающей терапии как в России, так в других странах остается низкой. Препараты данной группы подвергаются безосновательной критике не только со стороны средств массовой информации, но даже некоторых врачей. При этом аргументами противников статинотерапии являются вероятные побочные эффекты. Поскольку эффективность и безопасность применения данной группы препаратов не вызывают сомнений, а информация о побочных эффектах в большинстве случаев не соответствует действительности, нами в настоящем обзоре представлен научный анализ эффективности и безопасности гиполипидемической терапии, в частности оригинального представителя данного класса — аторвастатина.

Ключевые слова: статины, сердечно-сосудистые заболевания, гиперлипидемия, статин-ассоциированные мышечные симптомы, когнитивные нарушения, безопасность.

Для цитирования: Сергиенко И.В. Мифы и реальность терапии статинами: ответы на самые актуальные вопросы. РМЖ. 2022;3:24–27.

ABSTRACT

Myths and reality of statin therapy: answers to most pressing issues

I.V. Sergienko

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow

Today, cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of mortality and disability worldwide. According to the WHO, mortality from CVD was 17.9 million (32% of all deaths worldwide) in 2019. According to the international and Russian guidelines, statins are the mainstay of medical treatment in high-risk patients and patients with established atherosclerotic CVD. Statins have numerous beneficial effects. However, in Russia and elsewhere, adherence to lipid-lowering therapy is low. These drugs receive unfounded criticism from the media and even some practitioners. The arguments against statin therapy include potential side effects. Since the efficacy and safety of these medications are clear, while the information on adverse effects is not mostly consistent with facts, we provide a scientific analysis of the efficacy and safety of lipid-lowering therapy, in particular, an original member of this class of drugs, atorvastatin.

Keywords: statins, cardiovascular diseases, hyperlipidemia, statin-associated muscle symptoms, cognitive disorders, safety.

For citation: Sergienko I.V. Myths and reality of statin therapy: answers to most pressing issues. RMJ. 2022;3:24–27.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — ведущая причина заболеваемости и смертности во всем мире. По данным ВОЗ, в 2019 г. смертность от ССЗ достигла 17,9 млн человек, что составляет 32% от всех случаев смерти в мире [1]. Гиперлипидемия является распространенным нарушением обмена веществ и одним из основных факторов риска развития ССЗ. Статины — ингибиторы β-гидрокси-β-метилглутарил-коэнзима-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) — относятся к классу гиполипидемических препаратов и являются препаратами первого выбора для снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) в плазме и, таким образом, снижения риска ССЗ [2, 3].

Важнейшие клинические исследования [4, 5] продемонстрировали эффективность статинов как для первичной, так и для вторичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС). Безопасность применения статинов, в част-

ности оригинального аторвастатина, неоднократно описывалась в медицинской литературе.

Однако приверженность пациентов систематическому длительному приему данной группы препаратов остается низкой. Причины этого можно разделить на две категории. Первая — сомнения в том, что уровень проатерогенных липидов вообще требуется снижать, хотя прямая взаимосвязь повышения концентрации ХС ЛНП с увеличением заболеваемости и смертности от ССЗ доказана в многочисленных клинических исследованиях и крупнейших метаанализах. Вторая — ложная информация о побочных эффектах, среди которых чаще всего называют повреждение печени, мышечной и нервной систем, поражение органов зрения, эректильную дисфункцию в связи с нарушением функции тестостерона, сахарный диабет (СД) и невозможность «прекратить прием статинов, если он начат». Эти опасения можно разделить на реальные (клинически незначимое повышение уровня трансаминаз, некоторое увеличение ри-

ска развития СД у больных с предиабетом, миалгии) и абсолютно неоправданные (нарушение функции печени и ее повреждение, когнитивные нарушения, влияние на синтез тестостерона и эректильную функцию).

СТАТИН-АССОЦИИРОВАННЫЕ МЫШЕЧНЫЕ СИМПТОМЫ

Данная группа препаратов действительно в редких случаях может вызывать побочные эффекты, наиболее вероятными из которых являются статин-ассоциированные мышечные симптомы (САМС). САМС представляют собой мышечную боль и/или слабость, возникающую, как правило, в течение 4–6 нед. после начала приема статинов, увеличения дозы или начала терапии препаратами других групп, имеющих лекарственное взаимодействие через одинаковые цитохромы. Данные симптомы обычно возникают в симметричных проксимальных группах мышц (чаще — крупных (бедро, ягодицы, икроножные мышцы, мышцы спины)). При этом креатинфосфокиназа (КФК) необязательно может быть повышена, она может оставаться в пределах нормальных значений. САМС, как правило, проходят самостоятельно через несколько недель после отмены статинов (или уменьшения дозы) и возникают повторно при возобновлении их приема [6].

Однако частота встречаемости данных симптомов является предметом дискуссий и многочисленных метаанализов [7–9]. Главный вопрос исследователей: не являются ли эти эффекты эффектами ноцебо? Эффект ноцебо — это негативный результат, ассоциированный с ожиданием побочного действия при лечении медикаментами, основанный на сведениях, полученных от врачей или из средств массовой информации. Именно этим эффектом обусловлено большинство жалоб пациентов, принимающих статины и опасаящихся развития САМС.

В исследовании ASCOT-LLA (The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm) [10] продемонстрирована более высокая частота САМС у пациентов, принимающих статины, в слепой фазе, чем в фазах, когда испытуемым было известно, принимают они статин или плацебо (2,03% против 1,26% соответственно).

Согласно имеющимся данным [9] САМС чаще возникают у пожилых пациентов (старше 80 лет), женщин и лиц с низким индексом массы тела, представителей азиатской расы, пациентов с повышением уровня КФК в анамнезе или необъяснимыми мышечно-суставными симптомами, воспалительными или метаболическими мышечными заболеваниями (в том числе и генетическими), а также из-за примеров развития САМС у других больных. Кроме того, САМС чаще возникают у спортсменов и лиц с чрезмерной физической активностью, избыточно употребляющих грейпфрутовый сок или имеющих алкогольную или наркотическую зависимость. Развитию САМС чаще подвержены пациенты с острыми инфекционными заболеваниями, печеночной или почечной дисфункцией, СД, синдромом приобретенного иммунного дефицита или носительством вируса иммунодефицита человека, с дефицитом витамина D, обструкцией желчевыводящих путей, а также перенесшие трансплантацию органов, тяжелые травмы, операции.

Таким образом, осведомленность больных о побочном действии статинов требует от врача более детального разъяснения при назначении препарата, чтобы исключить эффект ноцебо.

ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ

Еще одно необоснованное опасение пациентов, принимающих статины, относится к их влиянию на функцию печени. Печень как депо синтеза холестерина является местом действия статинов. Умеренное повышение уровня печеночных трансаминаз (следует разделять повышение уровня трансаминаз вследствие попадания их в кровоток из разрушенных клеток скелетной мускулатуры и повышение трансаминаз из-за разрушения клеток печени — печеночных трансаминаз) наблюдается у 0,5–2,0% пациентов обычно в течение 3 мес. после начала терапии статинами. Однако данное повышение, согласно клиническим исследованиям, существенно не отличается от показателя в группе плацебо [11].

Метаанализ [12] 135 клинических исследований, включающий более 246 000 пациентов, показал, что статины увеличивают риск повышения уровня трансаминаз на 50% по сравнению с контролем или плацебо. Четкая зависимость между дозой и повышением наблюдалась при применении всех статинов. Однако повышение было временным и обычно уровень трансаминаз возвращался к норме при продолжении терапии. Клинически значимое повышение печеночных трансаминаз встречалось существенно реже. Так, анализ 49 исследований [13] с участием более 14 000 пациентов показал трехкратное повышение уровня печеночных трансаминаз по сравнению с нормой у 0,1, 0,6 и 0,2% пациентов, получавших аторвастатин в дозе 10 мг, аторвастатин в дозе 80 мг и плацебо соответственно. С учетом соотношения польза/риск при применении статинов преимущества (снижение ХС ЛНП и, соответственно, снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений) являются очевидными.

Таким образом, повреждение печени, связанное с приемом статинов, встречается достаточно редко. Исследования [14–17] побочных эффектов, связанных с лекарственными средствами, показали, что статины могут быть причиной 1–3% всех случаев заболеваний печени. Национальными ассоциациями кардиологов и липидологов России и мира сделан вывод о том, что зарегистрированная гепатотоксичность, обусловленная статинотерапией, остается очень редким явлением.

ПОРАЖЕНИЕ ГЛАЗ

Катаракта — основная причина потери зрения у пожилых людей. Вопрос о том, усугубляет ли применение статинов этот риск, остается острым. Однако получить ответ на данный вопрос мешают методологические проблемы, такие как отсутствие стандартизированного определения катаракты, а также невозможность анализа роли приверженности пациентов статинотерапии и регулярным офтальмологическим осмотрам. Анализ результатов [18] имеющихся исследований демонстрирует возможную слабую связь между катарактой и применением статинов.

По данным анализа исследования HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation-3) [19], у лиц, принимавших розувастатин в дозе 10 мг/сут, было статистически значимо большее количество операций по удалению катаракты, чем в группе плацебо. Однако метаанализ [20] 313 200 пациентов когортных исследований (n=6, продолжительность наблюдения до 5 лет), исследований случай — контроль (n=6, продолжительность наблюдения до 5 лет) и рандомизированных контролируемых испытаний (n=5, продолжительность наблюдения 0,9–5,4 года) не показал никакой связи между применением статинов и развитием катаракты. Кроме того, в ряде

работ [21, 22] высказывается предположение, что антиоксидантные и противовоспалительные эффекты статинов могут даже замедлять развитие катаракты. Безусловно, необходимы дальнейшие исследования для ответа на данный вопрос.

РАЗВИТИЕ СД

Терапия статинами связана с незначительным повышением уровня глюкозы в крови натощак. В метаанализе [23] 13 клинических исследований с участием 91 140 пациентов без диабета показано, что на начальном этапе лечение статинами увеличило частоту развития СД на 9%, что составило 1 дополнительный случай СД (12,23 случая со статинами против 11,25 случая с контролем) на 1000 пациентов в год. Но при этом терапия статинами предотвратила развитие 5 случаев осложнений ССЗ.

Другой метаанализ [24] 5 клинических исследований, включающий 40 000 пациентов со стабильной ИБС или недавним острым коронарным синдромом, показал, что высокоинтенсивная терапия статинами увеличивает риск возникновения СД на 12%, но также снижает риск сердечно-сосудистых событий на 16%, или, в абсолютном выражении, предотвращает 3,5 сердечно-сосудистых события на каждый дополнительный случай диабета. В этом анализе «случай диабета» был определен по уровню гликированного гемоглобина в сыворотке крови (HbA1c) >6,5%, который не оказывает непосредственного влияния на качество жизни, и поэтому его не следует сравнивать с такими исходами, как инсульт или смерть от инфаркта миокарда.

Интересны результаты наблюдательного исследования [25], включавшего 2798 человек, не имеющих СД (подтвержденного тестом толерантности к глюкозе на момент включения). Пациенты были разделены на 2 группы: первой группе пациентов инициирована терапия статинами, вторая — находилась на терапии плацебо. С группой пациентов, находящихся на терапии статинами, дополнительно проводилось консультирование по модификации образа жизни (питание, физическая активность). По данным исследования, у 7,5% пациентов первой группы на терапии статинами во время наблюдения развился СД 2 типа по сравнению с 6,5% пациентов второй группы, не принимавших статины. Уровень глюкозы натощак увеличился на 0,08 ммоль/л у лиц, принимавших статины, но остался неизменным у не принимавших их.

Таким образом, терапия статинами увеличивает уровень глюкозы крови. Однако данное незначительное повышение уровня глюкозы плазмы натощак не означает повышение риска развития СД. Кроме того, изменение образа жизни способно нивелировать это повышение. При этом риск развития СД увеличивается только у пациентов с предиабетом, которые получают высокоинтенсивную статинотерапию. При использовании статинов в первичной профилактике риск развития СД не возрастает [26]. Результаты исследования [27] показывают, что у пациентов с развившимся СД во время приема статинов была более низкая частота не только макрососудистых заболеваний, но и осложнений микрососудистых заболеваний, обычно связанных с СД.

ПОРАЖЕНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Ранее высказывалась гипотеза о том, что препараты, снижающие уровень холестерина, могут влиять на нервную систему, в частности приближать начало и вызывать прогрессирование болезни Альцгеймера. Аргумент — возмож-

ное повреждение миелиновых нервных оболочек. Развитие данного заболевания оценивалось в исследовании [28], включавшем 399 979 пациентов от 65 лет и старше различных рас и этнической принадлежности, получавших статинотерапию в период с 2006 по 2008 г. Анализировалось применение как гидрофильных, так и липофильных статинов, таких как симвастатин, аторвастатин, правастатин, розувастатин. Отдельно была проанализирована группа пациентов (n=405 490), не принимавших статины. У пациентов, принимавших более высокие дозы статинов, вероятность развития болезни Альцгеймера в последующие 5 лет была на 10% ниже, чем у больных, получавших более низкие дозы статинов. У тех, кто не принимал гиполипидемическую терапию, заболеваемость болезнью Альцгеймера составила 1,99% за тот же период (рис. 1).

Кроме этого, наличие повышенного уровня ХС ЛНП связано с более высокой вероятностью раннего развития болезни Альцгеймера. T.S. Wingo et al. [29] проанализировали 2125 образцов, полученных у 1276 (60,0%) женщин и 654 (30,8%) мужчин с ранним развитием болезни Альцгеймера (средний возраст 55,6 года для раннего развития болезни Альцгеймера и 72,0 года для контроля), прошедших генетическое секвенирование. После поправки на мутации по аполипопротеину E (ApoE) мутации E4, в группе больных с ранним развитием болезни Альцгеймера наблюдался более высокий уровень общего ХС (средняя разница 0,6 ммоль/л; $p = 2,9 \times 10^{-5}$), ХС ЛНП (средняя разница 0,6 ммоль/л; $p = 1,8 \times 10^{-6}$) и ApoB (средняя разница 12,0 мг/дл; $p = 2,0 \times 10^{-6}$) по сравнению с группой контроля. Эти данные подчеркивают важную роль ХС ЛНП в патогенезе раннего развития болезни Альцгеймера и предполагают прямую связь вариантов ApoB с риском развития данного заболевания.

Влияние применения статинов на развитие деменции оценивалось в канадском многоцентровом популяционном двойном когортном исследовании [30] с участием 28 815 больных после сотрясения мозга (средний возраст 76 лет; 61,3% женщин). Из включенных пациентов 7058 (24,5%) получали статины, 21 757 (75,5%) больных не принимали гиполипидемическую терапию. Общий период наблюдения составил 5 лет. В общей сложности у 4727 пациентов впоследствии (период наблюдения 3,9 года) развилась деменция, т. е. отмечен 1 случай заболевания на 6 пациентов (рис. 2). У пациентов, получавших статины, риск развития деменции был на 13% ниже, чем у пациентов, не получавших статины (относитель-

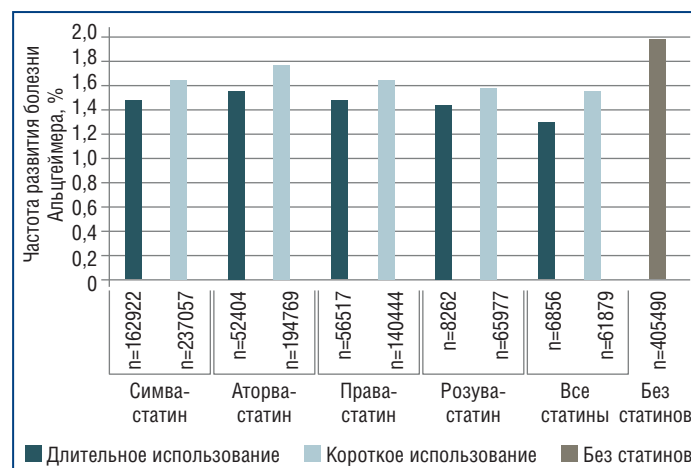


Рис. 1. Возникновение болезни Альцгеймера у пациентов, получающих и не получающих статины

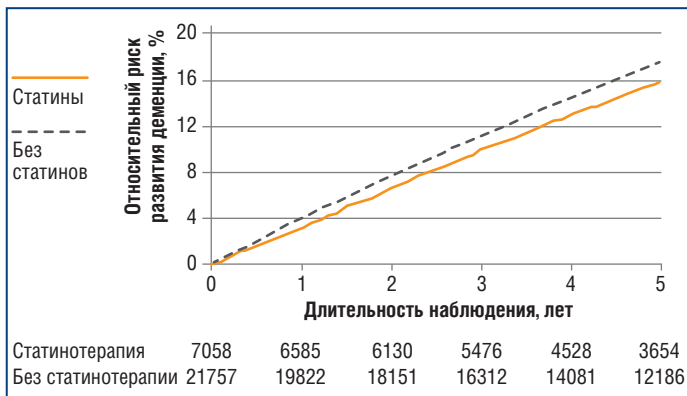


Рис. 2. Риск развития деменции у пациентов с сотрясением мозга, принимающих статины

ный риск 0,87, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,81–0,93; $p < 0,001$).

В исследовании OSLER [30] была проведена оценка риска развития нейрокогнитивных событий (делирий, когнитивные расстройства, нарушение внимания, деменция, нарушения мышления и восприятия, а также психические расстройства) у 4465 пациентов, получавших монотерапию статинами и комбинированную гиполипидемическую терапию статинами и ингибиторами пропротеиновой конвертазы субтилизин-кexсинового типа 9 (PCSK9). Частота развития нейрокогнитивных нежелательных явлений была низкой в обеих группах (<1%), однако о таких явлениях чаще сообщалось в группе получающих комбинированную терапию (0,9% против 0,3%). Тем не менее риск нейрокогнитивных событий существенно не различался в зависимости от достигнутого уровня ХС ЛНП. В исследовании EBBINGHAUS [31], оценивавшем развитие когнитивных нарушений на фоне монотерапии статинами и комбинированной гиполипидемической терапии статинами и ингибиторами PCSK9, также не было выявлено существенных различий между группами в когнитивных функциях в среднем на протяжении 19 мес. При предварительном анализе не было обнаружено связи между уровнями ХС ЛНП и когнитивными изменениями.

В многоцентровом проспективном когортном исследовании [32], включавшем 96 043 участника (средний возраст 51,3 года), была изучена связь между уровнем ХС ЛНП и риском внутримозгового кровоизлияния. Диагноз «геморрагический инсульт» был выставлен на основании анализа медицинских карт. На момент включения пациенты не имели в анамнезе инсульта, инфаркта миокарда и злокачественного образования. Уровень ХС ЛНП был измерен 5 раз с интервалом в 3 года. За 9 лет наблюдения было выявлено 753 случая внутримозгового кровоизлияния. Риск развития внутримозгового кровоизлияния был одинаковым среди пациентов с уровнем ХС ЛНП от 1,8 до 2,5 ммоль/л и у больных с ХС ЛНП $\geq 2,6$ ммоль/л. Напротив, пациенты с уровнем ХС ЛНП <1,8 ммоль/л имели более высокий риск развития внутримозгового кровоизлияния, чем больные с концентрациями ХС ЛНП от 1,8 до 2,5 ммоль/л (ОР 1,65, 95% ДИ 1,32–2,05 — для ХС ЛНП от 1,3 до 1,8 ммоль/л и ОР 2,69, 95% ДИ 2,03–3,57 — для ХС ЛНП <1,3 ммоль/л). Таким образом, была продемонстрирована взаимосвязь между врожденно низким уровнем ХС ЛНП и риском развития геморрагического инсульта. Однако при поправке на гиполипидемическую терапию не было продемонстрировано взаимодействия между низким уровнем ХС ЛНП вследствие гиполипидемической терапии

и риском развития геморрагических осложнений со стороны центральной нервной системы. Следует учесть тот факт, что геморрагический инсульт составляет 15–20% от всех инсультов, а количество ишемических инсультов при низком ХС ЛНП снижается. Так, в исследовании SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) [33] агрессивная терапия оригинальным аторвастатином (Липримар®) в дозе 80 мг снижала риск развития инсульта на 16% у пациентов, недавно перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, по сравнению с группой плацебо (14,1% против 17,2%, $p = 0,002$).

ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Развитие эректильной дисфункции на фоне приема статинов также является мифом. Статины улучшают функцию эндотелия за счет плейотропных эффектов, повышая доступность оксида азота, снижая окислительный стресс и оказывая антиоксидантное действие. По данным мета-анализа [34] 11 рандомизированных исследований, прием статинов ассоциировался с улучшением международного индекса эректильной функции на 3,4 балла (95% ДИ, 1,7–5,0; $p = 0,0001$) по сравнению с группой контроля. По данным исследования HOPE-3 [35], включавшего 2153 пациента (средний возраст 61,5 года), с периодом наблюдения 5,8 года применение розувастатина не влияло на эректильную функцию у мужчин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, статины являются безопасными препаратами среди используемых для лечения ССЗ атеросклеротического генеза. Польза от их применения в отношении снижения риска осложнений, прогрессирования заболевания и сердечно-сосудистой и общей смертности не подлежит сомнению. Немногочисленные побочные эффекты, как правило, не являются клинически значимыми и обратимы при изменении дозы статина или переходе на другой препарат данного класса. В отношении осторожности пациентов к статинотерапии прослеживается определенная хронологическая закономерность. Если ранее мы сталкивались с вопросами об онкогенности статинотерапии и «разрушении» печени, то в последующем появилось обвинение статинов в когнитивных нарушениях, а в настоящее время — в нарушении синтеза тестостерона. Однако статины достоверно улучшают когнитивную функцию и предупреждают раннее развитие болезни Альцгеймера. Кроме того, в плане влияния статинов на неврологические функции необходимо подчеркнуть взаимосвязь учащения случаев геморрагического инсульта с врожденно низким уровнем холестерина и ХС ЛНП, но не с гиполипидемической терапией.

Несомненно, что при назначении гиполипидемической терапии, как и любой другой, необходимо знать о возможных побочных эффектах и контролировать их, однако это не должно оказывать влияние на назначение и интенсивность статинотерапии.

Благодарность

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

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

Анализ влияния длительной нормализации гликемического контроля на течение субклинической диабетической периферической нейропатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

А.С. Фокина¹, к.м.н. А.В. Зилов¹, к.м.н. И.А. Строков¹, д.м.н. Т.А. Демур¹, к.м.н. З.В. Сурнина², член-корр. РАН В.В. Фадеев¹

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

²ФГБНУ «НИИГБ», Москва

РЕЗЮМЕ

Введение: дистальная симметричная сенсорно-моторная нейропатия является самым частым неврологическим осложнением сахарного диабета (СД) со стороны периферической нервной системы и имеет наибольшее медико-социальное значение в связи со значимым снижением продолжительности и качества жизни пациентов с СД.

Цель исследования: оценить возможность обратимости нарушений, выявленных в периферических нервных волокнах современными диагностическими методами у пациентов с СД 2 типа и субклинической стадией диабетической периферической нейропатии (ДПН) на фоне длительного (в течение 5 мес.) улучшения гликемического контроля.

Материал и методы: проведено сравнительное диагностическое исследование электрофизиологических, морфологических и морфометрических параметров состояния периферических нервных волокон у пациентов с СД 2 типа и субклинической стадией ДПН (n=40) исходно и через 5 мес. на фоне снижения и удержания гликемии в пределах целевых значений (HbA1c ≤ 6,5%). Субклиническая стадия ДПН была подтверждена методом электронейромиографии (ЭНМГ). Для исследования состояния тонких нервных волокон и сосудистого обеспечения кожи была выполнена перфорационная биопсия кожи голени с последующим иммуногистохимическим анализом плотности нервных волокон (маркер PGP 9.5) в эпидермисе и дерме. Для оценки состояния тонких нервных волокон роговицы проведена лазерная конфокальная микроскопия роговицы (КМР) с применением нового авторского алгоритма обработки полученных результатов.

Результаты исследования: на фоне улучшения и удержания гликемического контроля в пределах целевых значений, приближенных к норме (HbA1c ≤ 6,5%), на протяжении 5 мес., в группе пациентов с СД 2 типа и субклинической стадией ДПН отмечено: увеличение амплитуды S-ответа по икроножному нерву (p=0,010) по данным ЭНМГ; достоверное улучшение морфологии кожного лоскута (p=0,025), увеличение плотности интраэпидермальных нервных волокон в 1,5 раза (p=0,004), а также увеличение количества интрадермальных сосудов на единицу площади (p=0,007) на основании результатов биопсии кожи; уменьшение выраженности извитости тонких нервов роговицы по данным КМР (p ≤ 0,05).

Заключение: при выявлении и наличии СД 2 типа необходимо на самых ранних этапах проводить комплексную оценку состояния периферической нервной системы для выявления субклинической стадии ДПН и дальнейшей профилактики развития осложнений. Нормализация гликемии и удержание гликемического контроля в течение выбранного периода наблюдения (5 мес.) продемонстрировали, что за указанный промежуток времени происходят достоверные положительные изменения в мелких, а самое главное — в крупных нервных волокнах.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, гликемический контроль, диабетическая периферическая нейропатия, электронейромиография, биопсия кожи, конфокальная микроскопия роговицы.

Для цитирования: Фокина А.С., Зилов А.В., Строков И.А. и др. Анализ влияния длительной нормализации гликемического контроля на течение субклинической диабетической периферической нейропатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. РМЖ. 2022;3:28–33.

ABSTRACT

Analysis of the effect of long-term glycemic control on the course of subclinical diabetic neuropathy in type 2 diabetes

A.S. Fokina¹, A.V. Zilov¹, I.A. Strokov¹, T.A. Demura¹, Z.V. Surnina², V.V. Fadeev¹

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

²Scientific Research Institute of Eye Diseases, Moscow

Background: distal symmetrical polyneuropathy (DSP) is the most common neurological complication of diabetes from the peripheral nervous system. DSP is a significant social medical issue due to a significant reduction in the duration and quality of life of patients with diabetes.

Aim: to assess the possibility of reversing the impairment of peripheral nerve fibers identified by up-to-date diagnostic techniques in patients with type 2 diabetes (T2D) and subclinical DSP in the setting of long-term (over 5 months) improvement of glycemic control.

Patients and Methods: electrophysiological, morphological, and morphometric parameters of peripheral nerve fibers in patients with T2D and subclinical DSP (n=40) were compared at baseline and after 5 months in the setting of the reduction and maintenance of target glycemia (HbA1c ≤ 6.5%). Subclinical DSP was established by electroneuromyography. Punch crus skin biopsy and immunohistochemistry of nerve fiber density (PGP 9.5 staining) were performed to assess thin nerve fibers and vascular supply of skin. Confocal laser scanning microscopy using the authors' algorithm of data processing was performed to assess thin nerve fibers of the cornea.

Results: in patients with T2D and subclinical DSP, reduction and maintenance of target glycemia ($HbA1c \leq 6.5\%$) over a 5-month period increased the sural sensory nerve action potential ($p=0.010$), significantly improved of skin flap morphology ($p=0.025$), increased the density of intradermal nerve fibers by 1.5 times ($p=0.004$) and the number of intradermal vessels per unit area ($p=0.007$), and decreased thin corneal nerve tortuosity ($p \leq 0.05$).

Conclusion: in T2D, a complex evaluation of the peripheral nervous system is needed in the early stages to detect subclinical DSP and avoid further complications. The improvement and maintenance glycemic control over a 5-month period resulted in reliable positive changes in small and, more importantly, large nerve fibers.

Keywords: type 2 diabetes, glycemic control, diabetic neuropathy, electroneuromyography, skin biopsy, confocal laser scanning microscopy.

For citation: Fokina A.S., Zilov A.V., Strokov I.A. et al. Analysis of the effect of long-term glycemic control on the course of subclinical diabetic neuropathy in type 2 diabetes. *RMJ*. 2022;3:28–33.

ВВЕДЕНИЕ

Поражение периферической нервной системы является одним из наиболее ранних и широко распространенных осложнений сахарного диабета (СД). Эпидемиология диабетической периферической нейропатии (ДПН) не так хорошо изучена по сравнению с другими осложнениями, возникающими в результате метаболических нарушений, однако известно, что на долю ДПН приходится около 75% поражений нервной системы при СД [1, 2]. По данным мировой литературы, распространенность ДПН среди пациентов с СД представлена в очень широком диапазоне (5–100%) [3]. Столь большой разброс полученных результатов может быть обусловлен отсутствием четкого определения понятия диабетической нейропатии, многообразием ее проявлений, использованием различных диагностических методов и критериев постановки диагноза, а также различиями между исследуемыми группами пациентов. Важно отметить, что цифры распространенности ДПН будут варьировать еще больше при учете субклинической формы ДПН [4]. Следует отметить, что в настоящее время в России нет достаточного количества обобщенных данных о ранней (субклинической/бессимптомной) стадии ДПН, так как не проводилась оценка ее нейрофизиологических и морфологических признаков.

Диагностические методы выявления ДПН на субклинической стадии должны быть простыми в использовании, безопасными для пациентов, воспроизводимыми при динамическом наблюдении, предоставляющими количественную информацию о состоянии тонких нервных волокон. За последние годы наиболее актуальными и соответствующими заявленным требованиям методами раннего выявления патологии тонких нервных волокон стали пункционная биопсия кожи голени с последующим иммуногистохимическим исследованием интраэпидермальных нервов и неинвазивная диагностическая методика — лазерная конфокальная микроскопия роговицы в качестве суррогатного маркера диабетической нейропатии [5, 6]. Суть данных методик заключается в количественной оценке мелких немиелинизированных нервных волокон с возможностью последующего динамического контроля выявленных изменений. Диагностическая и предиктивная ценность обоих методов очень высока.

Современные подходы к лечению и профилактике диабетической нейропатии сосредоточены прежде всего на улучшении гликемического контроля, изменении образа жизни (в основном у пациентов с СД 2 типа), влиянии на потенциальные модифицируемые факторы риска и, при необходимости, купировании нейропатической боли [7]. Гликемический контроль подразумевает не только регулярное определение уровня гликированного гемоглобина ($Hb1Ac$), но и уменьшение вариабель-

ности гликемии в течение суток. По последним сведениям, данный маркер представляет собой дополнительный, более точный предиктор микрососудистых осложнений, в том числе и нейропатии [8, 9].

Цель исследования: оценка возможности обратимости нарушений, выявленных в периферических нервных волокнах современными диагностическими методами у пациентов с СД 2 типа и субклинической стадией ДПН на фоне длительного (в течение 5 мес.) улучшения гликемического контроля.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: одноцентровое динамическое проспективное одновыборочное контролируемое рандомизированное (случайным образом) исследование.

Место проведения исследования: ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Исследуемая популяция: изучалась одна популяция — пациенты с СД 2 типа и субклинической ДПН.

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте от 40 до 75 лет, наличие СД 2 типа, наличие субклинической стадии ДПН (подтвержденной при помощи электромиографии, ЭНМГ).

Критерии исключения: СД 1 типа, возраст моложе 40 лет и старше 75 лет, полинейропатия другой (недиабетической) этиологии, патология роговицы.

Все пациенты на момент включения в исследование получали адекватную сахароснижающую и антигипертензивную терапию и были компенсированы по показателям гликемии и артериального давления.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции. Выборка формировалась произвольным способом на основании данных физикального обследования, включавшего сбор анамнеза и жалоб, определения антропометрических и лабораторных показателей в соответствии с заданными критериями, неврологического обследования с определением различных видов чувствительности.

В исследовании принимали участие пациенты с СД 2 типа и субклинической стадией ДПН ($n=40$), достигшие на момент включения в исследование индивидуальных целевых значений гликемии ($HbA1c \leq 6,5\%$).

Описание медицинского вмешательства. Всем пациентам проводились антропометрические исследования: измерение роста, массы тела, расчет ИМТ.

Выполнялся забор венозной крови натощак для определения сыровоточного уровня гликированного гемоглобина, липидного спектра и других биохимических показателей крови.

Нейрофизиологическая оценки состояния периферических нервных волокон проводилась с помощью ЭНМГ.

Для морфологической оценки состояния тонких немиелинизированных нервных волокон применялись пункционная биопсия кожи и лазерная конфокальная микроскопия роговицы.

Методы. Функциональное состояние соматических нервных волокон (двигательных и чувствительных) исследовалось методом стимуляционной ЭНМГ на приборе Viking IV P Nicolet Biomedical (США). Для тестирования двигательных нервов проводилась стимуляция малоберцового (*n. peroneus*) и большеберцового (*n. tibialis*) нервов с анализом амплитуды М-ответа, скорости распространения возбуждения (СРВ) и резидуальной латентности. Для оценки состояния сенсорных нервных волокон использовалась антидромная стимуляция чувствительного икроножного нерва (*n. suralis*) с анализом амплитуды S-ответа и СРВ.

Перфорационная (инвазивная) биопсия кожи проводилась с помощью специального инструмента «дермо-панч» на боковой поверхности голени, под местной анестезией 1% лидокаином (глубина перфорации составляла 3 мм, наложение швов не требовалось). Полученный образец включал в себя эпидермис и поверхностные слои собственно дермы (сосочковый и сетчатый).

В ходе исследования данная процедура выполнялась дважды: исходно и через 5 мес. на фоне достижения и удержания гликемии в пределах целевых значений.

Последующее исследование нервных волокон и сосудов микроциркуляторного русла в кожных биоптатах осуществлялось посредством стандартных иммуногистохимических методик.

В морфологическое исследование состояния интраэпидермальных нервных волокон и интрадермальных сосудов вошло 40 биоптатов кожи от пациентов с СД 2 типа и субклинической стадией ДПН.

В качестве маркера нервных волокон были использованы антитела к нейропептиду PGP 9.5, который широко распространен в периферической нервной системе и является неспецифическим панаксональным маркером [10]. Маркером эндотелиальных клеток капилляров кожи был выбран CD34 [11]. Проводилась морфометрия гистологических срезов биоптата кожи с оценкой среднего количества нервных окончаний, окрашенных PGP 9.5, и сосудов микроциркуляторного русла, окрашенных CD34, в пяти полях зрения при увеличении $\times 200$ на микроскопе AXIOImagerA2 CarlZeiss с использованием установленной морфометрической программы.

Иммуногистохимическое исследование выполнялось по стандартной методике с последующей полуколичественной и количественной оценкой результатов реакций: PGP 9.5 оценивали по среднему количеству положительно окрашенных нервных окончаний в коже в 5 полях зрения при увеличении $\times 200$ и $\times 400$. Маркер PGP 9.5 визуализировался в виде коричневого окрашивания нервных волокон. Оценка иммуногистохимической экспрессии CD34 осуществлялась путем подсчета положительно окрашенных эндотелиальных клеток в капиллярах кожи, а количество капилляров — по среднему числу положительно окрашенных капилляров в 5 полях зрения при увеличении $\times 400$. Маркер CD34 определялся в виде коричневого окрашивания эндотелия сосудов.

Для проведения лазерной конфокальной микроскопии роговицы использовался гейдельбергский томограф (HRT III) с применением специального роговичного модуля RostockCornea (RC; HeidelbergEngineering, Heidelberg, Germany).

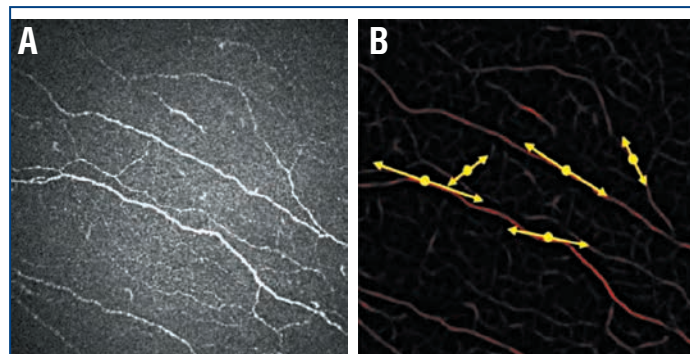
Анализ и интерпретация конфокальных снимков проводились с помощью оригинального алгоритма, разработанного в ФГБНУ «НИИГБ» (патент на изобретение № 2014145271) [12].

Новый подход к морфометрическому анализу нервных волокон роговицы (НВР) основан на объективном описании направленности НВР и алгоритме вычисления коэффициентов анизотропии направленности (упорядоченности) НВР и симметричности направленности НВР. Для дальнейшей обработки полученных результатов использовалось авторское программное обеспечение Liner 1.2 S. Данный метод может быть использован в диагностике ряда системных нейропатий (в том числе ДПН), а также как критерий локального состояния иннервации роговицы [13].

На первом этапе исследования проводилось автоматическое распознавание конфокальных цифровых снимков роговицы и картирование НВР: программа автоматически интерпретирует изображение и генерирует карту вероятности прохождения НВР на участке, соответствующем этому изображению. Высокая эффективность автоматизированного распознавания изображения основана на применении оригинального авторского алгоритма. Важно отметить, что с помощью новой предлагаемой методики участки нервных волокон, находящиеся вне фокуса, а также в областях недостаточной визуализации, выделяются лучше, чем при визуальном анализе.

Нервное волокно роговицы на конфокальном снимке представляет собой светлую полосу определенной ширины и извитости на более темном фоне. Компьютерная авторская программа на основании заданной математической формулы автоматически генерирует предполагаемую траекторию прохождения нервного волокна на конкретном конфокальном снимке (так называемый «идеальный» участок нерва). Затем происходит последовательный анализ различных участков исходного снимка и оценка их сродства с заранее математически сгенерированной светлой полосой в черном квадратном поле. При этом нервное волокно, проходящее через определенную точку, может быть расположено под любым углом, поэтому исследуемый участок необходимо сравнить с серией «идеальных» модельных изображений, каждое из которых повернуто на некоторый угол α относительно исходного изображения в пределах 180° (рис. 1) [12].

На следующем этапе исследования проводилась оценка степени извитости НВР с применением коэффициен-



А — исходное конфокальное изображение; В — результат первого этапа работы программы — сгенерированное математически условное векторное обозначение, указывающее вероятное прохождение НВР на конкретном конфокальном снимке

Рис. 1. Алгоритм морфометрического анализа НВР

тов анизотропии направленности (упорядоченности) НВР и симметричности направленности НВР. Для наглядной демонстрации возможного направления и структуры НВР было использовано схематичное их изображение в виде так называемой розы-диаграммы. Роза-диаграмма направленности НВР представляет собой общую совокупность всех направлений НВР на конкретном конфокальном снимке; при этом чем более разнонаправленный ход и структура нервных волокон (как бывает, например, при диабетической нейропатии), тем более округлую форму приобретает роза-диаграмма. На рисунке 2 продемонстрированы типичные варианты розы-диаграммы направленности НВР у пациента с СД 2 типа и клинической (симптомной) стадией ДПН, а также условно здорового добровольца без СД. В случае диабетического поражения тонких нервных волокон роза-диаграмма приобретает характерное изометричное строение, более приближенное по своей форме к кругу. Такую форму розы-диаграммы можно объяснить разнонаправленным и более извитым ходом НВР. В норме форма розы-диаграммы схожа с удлиненным овалом, вытянутым в ту или иную сторону, что является достоверным проявлением однонаправленного хода НВР [12].

Статистический анализ. Минимально достаточное количество наблюдений установлено по формулам доказательной медицины с применением таблиц определения размера выборки для достижения 80% мощности ($\alpha=0,05$, двусторонняя).

Все данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение для количественных переменных с нормальным распределением и как медиана и 95% доверительный интервал для переменных с распределением, отличным от нормального. Качественные переменные приведены в абсолютных и относительных (%) показателях. Распределения большинства параметров отличались от нормального, поэтому для сравнения зависимых групп использовался непараметрический критерий Вилкоксона, для сравнения независимых групп — критерий Манна — Уитни.

Этическая экспертиза. Проведение исследования было одобрено Межвузовским комитетом по этике (протокол № 10-11 от 17.11.2011). Все участники исследования подписали «Информационный листок пациента».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 40 пациентов с СД 2 типа и подтвержденной (при помощи ЭНМГ) субклинической стадией ДПН, находившиеся в целевом диапазоне гликемии ($HbA1c \leq 6,5\%$) на момент включения в исследование и в течение всего периода наблюдения (5 мес.).

У большинства пациентов, включенных в исследование, было подтверждено наличие артериальной гипертензии, по поводу которой проводилось следующее медикаментозное лечение: ингибиторы АПФ или сартаны (87%), β -блокаторы (50%), диуретики (60%), антагонисты кальциевых каналов (24%). В связи с наличием дислипидемии почти половина (48%) обследованных пациентов получали терапию статинами. Характеристика участников исследования представлена в таблице.

Выбывших из исследования пациентов за весь период наблюдения не было.

На фоне улучшения показателей гликемии и их стабилизации в течение 5 мес. по данным ЭНМГ было выявлено

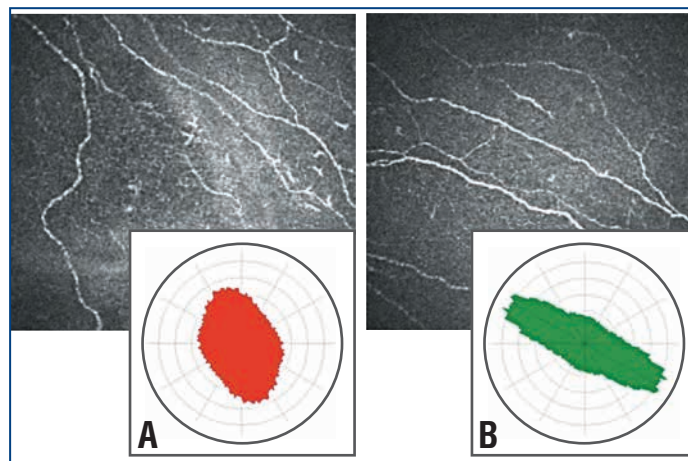


Рис. 2. Конфокальные снимки НВР и соответствующие им розы-диаграммы у пациента с СД и клинической стадией ДПН (А) и условно здорового добровольца без СД (В)

Таблица. Характеристика участников исследования

Параметр	Значение параметра
Возраст, лет [95% ДИ]	56,5 [51,3; 61,0]
Пол (м/ж)	8/32
Длительность СД 2, лет [95% ДИ]	2,5 [1,0; 5,0]
Наличие АГ, п (%)	35 (88%)
Длительность АГ, лет [95% ДИ]	10,0 [5,0; 12,5]
Курение, п (%)	4 (10%)
Терапия статинами, п (%)	19 (48%)
ИМТ, кг/м ²	32,6 \pm 4,0
HbA1c исходно, %	6,5 \pm 0,7
HbA1c через 5 мес., %	6,3 \pm 0,7
Общий Хс, ммоль/л (норма до 6,2)	5,3 \pm 3,2 5,4 [4,6; 6,0]
ЛПНП, ммоль/л (норма 0-3,3)	3,2 \pm 0,96
САД исходно, мм рт. ст.	120,8 \pm 12,7
САД через 5 мес., мм рт. ст.	121,1 \pm 13,5
ДАД исходно, мм рт. ст.	74,6 \pm 13,6
ДАД через 5 мес., мм рт. ст.	73,8 \pm 8,0
ЧСС исходно, в 1 мин	74 \pm 8
ЧСС через 5 мес., в 1 мин	72 \pm 7

Примечание. ДИ — доверительный интервал, СД 2 — сахарный диабет 2 типа, АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, HbA1c — гликированный гемоглобин, Общий Хс — общий холестерин, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, ЧСС — частота сердечных сокращений.

статистически значимое улучшение показателя амплитуды S-ответа икроножного нерва ($p=0,010$).

Через 5 мес. наблюдения на фоне снижения и удержания гликемии в пределах целевых значений в исследуемой группе пациентов отмечено улучшение морфологии кожного лоскута, в частности достоверное уменьшение гиперкератоза эпидермиса ($p=0,025$) (рис. 3).

В собственно дерме выявлено достоверное увеличение в 1,5 раза количества тонких нервных волокон, проявляющееся в виде усиления экспрессии маркера PGP 9.5 ($p=0,004$) (рис. 4).

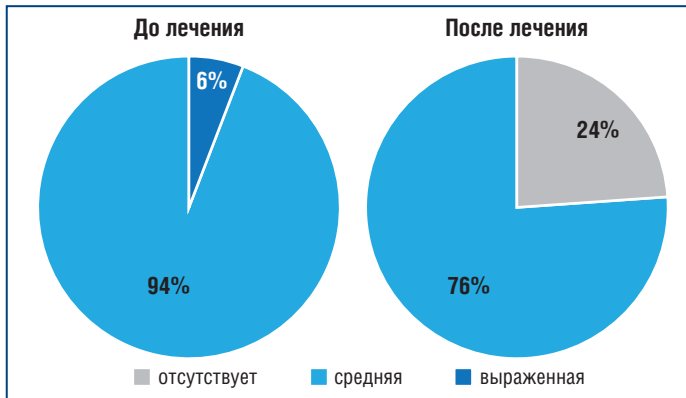


Рис. 3. Изменение структуры эпидермиса (уменьшение степени выраженности гиперкератоза) у пациентов с СД 2 типа и субклинической ДПН на фоне улучшения гликемического контроля в течение 5 мес.

Также в собственно дерме установлено статистически значимое увеличение маркера CD34 ($p=0,007$) — показателя улучшения микроциркуляции и усиления ангиогенеза ($p \leq 0,049$) (рис. 5, 6).

В исследуемой группе пациентов с СД 2 типа и субклинической стадией ДПН на фоне достижения и длительного удержания целевого уровня HbA1c, приближенного к норме ($HbA1c \leq 6,5\%$), отмечено уменьшение выраженности извитости тонких НВР ($p \leq 0,05$) и исчезновение клеток воспалительного характера (клеток Лангерганса) (рис. 7).

Кроме того, было выявлено и незначительное изменение показателей коэффициентов анизотропии и симметричности направленности НВР (роза-диаграмма приобрела более вытянутую форму, приближенную к норме) (рис. 8).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время одним из самых актуальных остается вопрос о влиянии улучшения гликемического контроля на развитие ДПН. Данные многочисленных клинических исследований с участием большого количества пациентов с СД 1 типа наглядно продемонстрировали, что риск развития диабетических осложнений напрямую связан со значениями HbA1c [14, 15]. Что касается исследований, направленных на изучение СД 2 типа, то на сегодняшний день количество достоверной информации очень ограничено. Долгое время полагали, что жесткий гликемический контроль снижает риск развития ДПН у пациентов с СД 2 типа, однако в ряде работ зарубежных исследователей подтверждения значимого влияния интенсивного контроля гликемии по сравнению со стандартным контролем на указанные риски не получено [16]. Тем не менее проведенные исследования наглядно демонстрируют, что нейропатия, выявляемая у пациентов с предиабетом (на стадии нарушения толерантности к глюкозе), по клиническим проявлениям схожа с нейропатией, диагностируемой при СД [17–19].

В нашем исследовании были прицельно изучены пациенты с небольшой длительностью СД (от недавно выявленного до 5-летнего) и доклинической стадией ДПН, чтобы максимально рано попытаться выявить изменения в периферических нервных волокнах и оценить возможность обратимости выявленных нарушений на фоне стойкой длительной нормализации гликемического контроля.

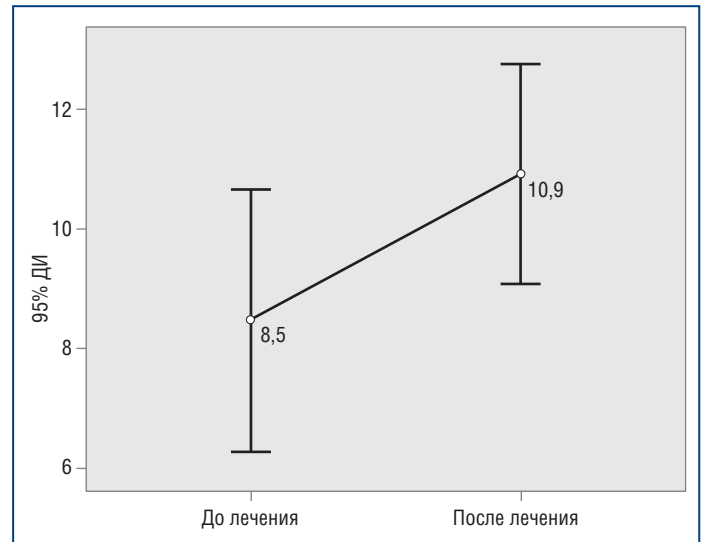


Рис. 4. Среднее количество нервных окончаний (маркированных PGP 9.5) в каждом лоскуте у пациентов с СД 2 типа и субклинической стадией ДПН исходно и через 5 мес. на фоне улучшения гликемического контроля

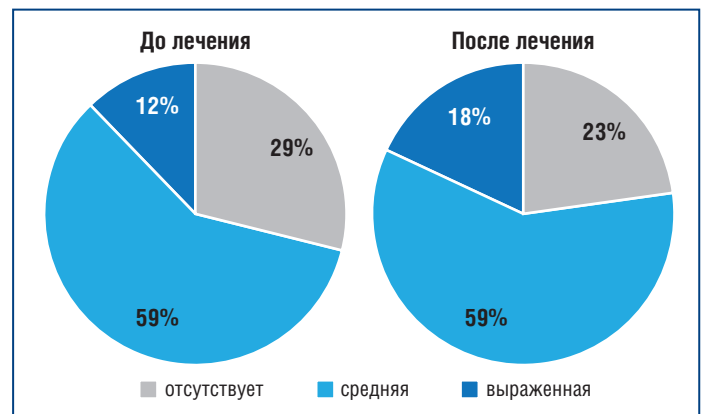


Рис. 5. Изменение степени выраженности ангиогенеза (усиление) у пациентов с СД 2 типа и субклинической стадией ДПН на фоне улучшения показателей гликемии в течение 5 мес.

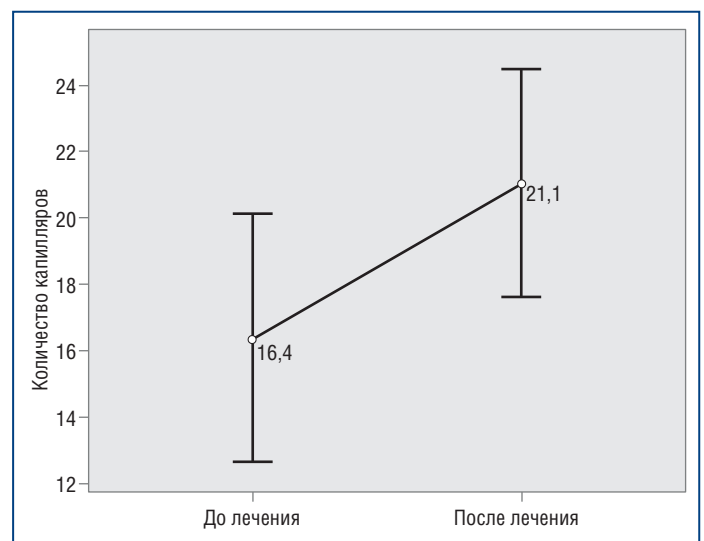


Рис. 6. Динамика среднего количества капилляров в каждом лоскуте пациентов с СД 2 типа и субклинической стадией ДПН исходно и через 5 мес. на фоне улучшения гликемического контроля

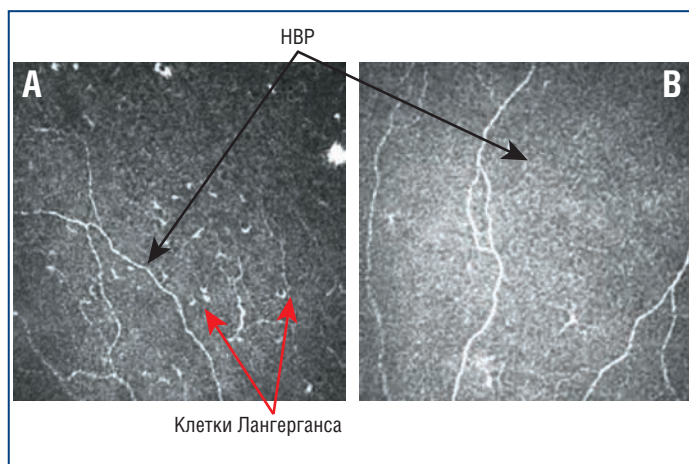


Рис. 7. Конфокальные снимки НВР пациента с СД 2 типа и субклинической стадией ДПН исходно (А) и на фоне улучшения гликемического контроля в течение 5 мес. (В)

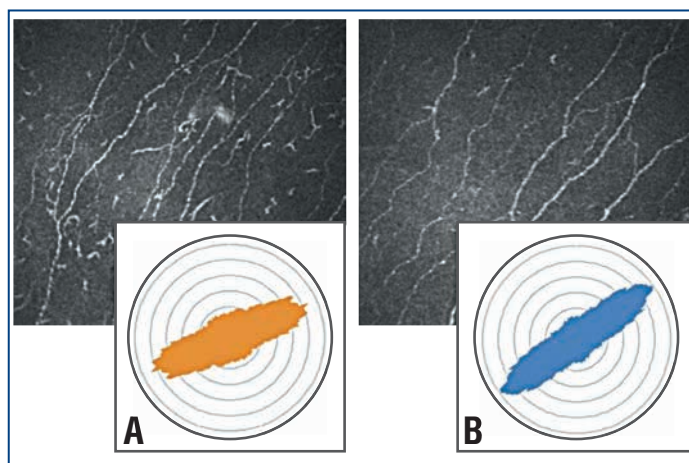


Рис. 8. Состояние НВР пациента с СД 2 типа и субклинической стадией ДПН исходно (А) и через 5 мес. на фоне улучшения гликемического контроля (В)

На фоне улучшения показателей гликемии и их стабилизации в течение 5 мес. по данным ЭНМГ было выявлено статистически значимое улучшение показателя амплитуды S-ответа икроножного нерва. Данный результат отражает возможный процесс восстановления аксонального транспорта по чувствительному нервному волокну, а значит, возможность обратимости патологического процесса (реиннервацию). Схожие результаты получены в японском исследовании, показавшем, что все электрофизиологические параметры улучшались при достижении и удержании нормогликемии у пациентов с СД 2 типа (среднее значение $HbA1c \leq 6,5\%$) [20]. Таким образом, можно сделать вывод о том, что улучшение гликемического контроля и достижение целевых значений гликемии по-прежнему являются основными необходимыми условиями для сохранения структуры периферических нервных волокон.

Выявленное в данном исследовании значимое увеличение плотности интраэпидермальных нервных волокон (ПИНВ) при достижении и длительном удержании гликемического контроля нашло подтверждение в обзоре Американской ассоциации клинических эндокринологов (ААСЕ) данных о ДПН, где экспертной комиссией был сделан вывод о том, что снижение ПИНВ является ранним признаком метаболического синдрома, предиабета и СД. Однако

при этом подчеркнуто, что регенерация интраэпидермальных нервов возможна лишь при стойкой компенсации углеводного обмена (желательно с первых дней постановки диагноза СД) и коррекции потенциальных факторов риска: отказе от курения и употребления алкоголя, снижении массы тела и соблюдении режима физической активности, коррекции дислипидемии [21].

При оценке влияния строгого гликемического контроля на изменение плотности нервных волокон в роговице по данным конфокальной микроскопии роговицы было выявлено, что нормализация и удержание целевых значений гликемии в течение 5 мес. ($HbA1c \leq 6,5-6,3\%$) приводит к достоверному уменьшению выраженности извитости НВР ($p \leq 0,05$), исчезновению клеток воспалительного характера (клеток Лангерганса) и незначительному изменению показателей коэффициентов анизотропии и симметричности направленности НВР. Однако полученные данные были выявлены не у всех обследованных пациентов, что может говорить либо о недостаточности указанного временного отрезка для более значимых изменений в состоянии нервных волокон, либо о том, что только нормализации уровня глюкозы в крови может быть недостаточно для предотвращения развития нейропатических изменений. Похожие результаты были получены в исследовании Yorek et al. [22], в котором изучалось влияние гликемического контроля на состояние тонких нервов роговицы и периферическую нейропатию на модели стрептозотоцин-индуцированного сахарного диабета у мышей.

Для подтверждения или опровержения полученных результатов рекомендовано проведение дальнейших клинических исследований с участием большего количества пациентов с СД 2 типа и нейропатическими изменениями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты в очередной раз подтверждают мнение о том, что диагностику ДПН необходимо проводить на самых ранних этапах развития СД посредством не только клинического, но и нейрофизиологического обследования.

Применение методов пункционной биопсии кожи и/или конфокальной микроскопии роговицы в качестве основных диагностических методик для выявления ДПН возможно, однако оба метода имеют ряд значительных ограничений для повсеместного применения. В настоящий момент морфологическое и морфометрическое исследование состояния тонких нервных волокон используется лишь в научных целях при проведении клинических исследований.

Максимальное приближение гликемического контроля к физиологическим значениям глюкозы у пациентов с СД 2 типа и субклинической стадией ДПН свидетельствует о возможной обратимости нарушений периферической нервной системы при раннем вмешательстве.

Литература

1. Albers J.W., Pop-Busui R. Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14(8):473. DOI: 10.1007/s11910-014-0473-5.
2. Tesfaye S. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *Diabetes Care.* 2010;33:2285–2293. DOI: 10.2337/dc10-1303.
3. Karlsson P., Gylfadottir S., Tesfaye S. et al. Axonal swellings are related to type 2 diabetes, but not to distal diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetologia.* 2021;64(4):923–931. DOI: 10.1007/s00125-020-05352-9.

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

Возможности флувоксамина в терапии COVID-19 и постковидного синдрома

Профессор В.А. Петров¹, д.м.н. М.Л. Максимов²⁻⁴, А.А. Звегинцева³

¹МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

³КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань

⁴РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В условиях снижения заболеваемости новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), тяжести ее течения и смертности от нее по-прежнему актуальным остается ведение пациентов с постковидным синдромом после перенесенной инфекции. В симптомокомплекс постковидного синдрома в настоящее время, как правило, входят усталость, утомляемость, боль (миалгия и артралгия), снижение физической силы и выносливости, работоспособности, качества жизни, повседневной активности. Общими психическими проявлениями выступают тревожные расстройства, депрессия, эмоциональный стресс, механизм развития которых может быть разным: прямое нейротропное действие вируса, дисбаланс цитокинов. В фармакотерапию постковидного синдрома могут входить противовоспалительные, обезболивающие, психотропные средства, нейроцитопротекторы, антиагреганты и антикоагулянты, витамины. Препарат флувоксамин, по данным разных исследователей, может использоваться не только в период ранней реабилитации пациентов, оказывая прямое психотропное действие, но и как противовирусный препарат для лечения и профилактики тяжелого течения новой коронавирусной инфекции, который оказывает также противовоспалительное, антиагрегантное и иммуномодулирующее действие. Определены критерии, которым должен соответствовать пациент для инициации терапии флувоксамином.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, профилактика, лечение, постковидный синдром, антидепрессант, антиагрегант, противовоспалительный эффект, флувоксамин, реабилитация, фармакотерапия, психотропный эффект.

Для цитирования: Петров В.А., Максимов М.Л., Звегинцева А.А. Возможности флувоксамина в терапии COVID-19 и постковидного синдрома. РМЖ. 2022;3:34–39.

ABSTRACT

Fluvoxamine capabilities in the therapy of COVID-19 and post-COVID syndrome

V.A. Petrov¹, M.L. Maximov²⁻⁴, A.A. Zvegintseva³

¹A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

³Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Amid a decrease in the COVID-19 incidence, the severity of its course and mortality, and the patient management with post-COVID syndrome remains relevant. Currently, the post-COVID symptoms include fatigue, pain (myalgia and arthralgia), reduced physical strength and endurance, performance capability, life quality, and daily activity. Common mental manifestations are anxiety disorders, depression, emotional stress, the development mechanism of which may be different: direct viral neurotropic effect, cytokine imbalance. The pharmacotherapy of post-COVID syndrome may include anti-inflammatory drugs, painkillers, psychopharmaceuticals, neurocytoprotectors, antiplatelet agents and anticoagulants, vitamins. Fluvoxamine, according to various trials, can be used not only during the early rehabilitation, providing a direct psychotropic effect but also as an antiviral drug for the treatment and prevention of severe COVID-19 course, which also has an anti-inflammatory, antiplatelet and immunomodulatory effect. The article determines the criteria that the patient must meet to start fluvoxamine therapy.

Keywords: new coronavirus infection, COVID-19, prevention, treatment, post-COVID syndrome, antidepressant, antiplatelet, anti-inflammatory effect, fluvoxamine, rehabilitation, pharmacotherapy, psychotropic effect.

For citation: Petrov V.A., Maximov M.L., Zvegintseva A.A. Fluvoxamine capabilities in the therapy of COVID-19 and post-COVID syndrome. RMJ. 2022;3:34–39.

ВВЕДЕНИЕ

В ходе выявления первых случаев COVID-19 было обнаружено, что его симптомы сохраняются в течение нескольких недель после острого периода заболевания. Весной 2020 г. был описан постковидный синдром [1].

Легкая или умеренная форма COVID-19 длится у большинства больных около 2 нед. Однако нередко проблемы со здоровьем сохраняются и после острой

фазы заболевания. У таких пациентов тест на коронавирус отрицательный, но они могут быть серьезно ослаблены, а качество жизни и работоспособность снижены. У этих симптомов есть несколько названий: долгосрочные симптомы COVID-19 (post-acute sequelae of SARS-CoV-2, PASC), пост-COVID или постковидный синдром, длительный COVID (Long COVID) или долгосрочный COVID [2–5].

Чаще всего в постковидный синдром входят такие симптомы, как усталость, утомляемость (28–87% пациентов), боль (миалгия у 4,5–36%, артралгия у 6,0–27%), снижение физической силы и выносливости (6-минутный диапазон тестирования ходьбы от 180 до 561 м), работоспособности, качества жизни и повседневной активности (15–54%). Среди общих проблем психического здоровья выявляются тревожные расстройства (6,5–63%), депрессия (4–31%) и эмоциональный стресс (12,1–46,9%). Также могут появиться проблемы с памятью и концентрацией внимания («туман в голове»), нарушения сна, ощущение покалывания, повышенная температура, диспепсия, кашель, головная боль, боль в горле, изменение обоняния или вкуса, сыпь. Наибольший риск осложнений со стороны ЦНС наблюдается у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Сообщалось о сильной усталости, боли, тревоге и депрессии у женщин и пациентов, поступивших в реанимацию [1, 6–10]. Симптомы психических, неврологических, соматических заболеваний у лиц с постковидным синдромом увеличивают риск развития депрессии, что представляет собой серьезную клиническую проблему [11–15].

В большинстве случаев известие о заболевании новой коронавирусной инфекцией, потенциально смертельного и трудноизлечимого заболевания, провоцирует развитие тяжелого стресса, который может вызвать психическое заболевание или усугубить ранее существовавшее психическое расстройство [11, 13, 16].

НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА В КЛИНИКЕ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Механизм развития депрессии и депрессивных расстройств в период пандемии COVID-19 может быть разным [17]. Основным механизмом заключается в специфическом нейротропном действии вируса SARS-CoV-2. Депрессия той или иной степени тяжести отмечалась у 29% пациентов, недавно переболевших COVID-19, а также у 10% находящихся дома в режиме карантина [18]. Причиной развития депрессии, вызванной COVID-19, может быть дисбаланс цитокинов (особенно IL-1 β , IL-6, IL-10, IFN- γ , TNF- α , TGF), относимых к числу факторов, ассоциируемых с развитием аффективных психических расстройств. Был проведен поиск возможной связи между персистирующим вялотекущим воспалительным процессом и психопатологическими симптомами у лиц, перенесших COVID-19. Показано, что SII (systemic immune-inflammation index), представляющий собой маркер баланса между системным воспалением и иммунным статусом и включающий общую оценку количества нейтрофилов, тромбоцитов и лимфоцитов, принимающих участие в реализации различных путей иммунного ответа, позитивно коррелировал с показателями тревоги и депрессии [19]. Кроме того, не только сама коронавирусная инфекция, но и меры, принимаемые для борьбы с пандемией, могут негативно повлиять на психическое здоровье людей, вызывая дистресс [20]. Симптомы тревожного или депрессивного расстройства вследствие стресса, связанного с пандемией COVID-19, наблюдаются примерно у 31% взрослого населения США [21].

Исследование психических последствий COVID-19 у 369 пациентов, проведенное в Гонконге, показало, что через 31–50 мес. после заражения стрессовое расстройство возникает в 54,5% наблюдений, депрессия — в 39%, панические рас-

стройства отмечаются в 32,5% случаев, обсессивно-компульсивные расстройства — в 15,6%, что в несколько раз больше по сравнению с доинфекционной распространенностью любых психиатрических диагнозов [22].

Метаанализ, включавший 236 038 человек, продемонстрировал значительное повышение неврологической и психиатрической заболеваемости в течение 6 мес. после заражения коронавирусной инфекцией (рис. 1) [23].

Частота постковидных расстройств со временем не имела тенденции к снижению в сравнении с аналогичной частотой психических расстройств после других респираторных инфекций, что подчеркивает выраженную степень повреждения ЦНС при COVID-19 [23]. Психические нарушения (например, депрессия) могут сохраняться до 3 мес. и более после COVID-19 [24]. Через 6 мес. после госпитализации в связи с коронавирусной инфекцией депрессия или тревога обнаруживались в 23% случаев [25]. Редуцирование этих симптомов происходит медленно: через 7 мес. после выздоровления от коронавирусной инфекции тревога сохранялась у 16,2%, депрессия — у 19,7% и диссомния — у 34,5% пациентов [26].

Длительные и стойкие психические расстройства в рамках постковидного синдрома отмечались и у пациентов с легкой формой течения заболевания [27], а среди пациентов, перенесших тяжелую форму коронавирусной инфекции, потребовавшую реанимационных мероприятий, депрессия встречалась в 18% случаев [28]. В целом депрессия относится к наиболее частым психиатрическим осложнениям коронавирусной инфекции [29].

Британское исследование, проведенное в больнице Оксфордского университета, на пациентах со среднетяжелым течением показало, что через 2–3 мес. после начала заболевания пациенты с COVID-19 чаще сообщали о симптомах умеренной или тяжелой тревоги и депрессии по сравнению с контрольной группой пациентов [30].

Исследование на 402 пациентах, проведенное в Италии, показало, что в течение 1 мес. наблюдения после стационарного лечения, по данным анкетирования, 55,7% пациентов оценили свое состояние в патологическом диапазоне по крайней мере по одному клиническому параметру [31].

Стрессовое расстройство, депрессия, тревога, нарушения сна и когнитивные нарушения часто встречаются среди людей, нуждающихся в госпитализации в отделение ре-



Рис. 1. Риск психических расстройств после COVID-19 по сравнению с другими респираторными инфекциями [23]

KP — коэффициент риска впервые возникших расстройств.

анимации и интенсивной терапии [32]. У таких пациентов в 33% и 43% случаев развиваются стрессовое расстройство или депрессия соответственно [33].

При назначении терапии депрессии или депрессивных расстройств при COVID-19 или в постковидный период важно учесть спектр побочных эффектов назначаемых антидепрессантов и возможность лекарственного взаимодействия в рамках полипрагмазии. Почти все психотропные средства могут в той или иной степени негативно влиять на симптомы COVID-19 и утяжелять течение заболевания. При этом полное прекращение психотропной терапии (антипсихотики, антидепрессанты, анксиолитики и др.) повышает риск обострения психических расстройств, что обуславливает актуальность выбора специфических препаратов, не ухудшающих течение заболевания при заражении SARS-CoV-2 [34].

Метаанализ, опубликованный в сентябре 2021 г., продемонстрировал значительное повышение риска летального исхода при применении психотропных препаратов на фоне COVID-19. Были проанализированы данные 1 469 731 пациента с COVID-19, из которых 43 938 человек имели психические расстройства [35]. В частности, антидепрессанты (как класс препаратов в целом без деления на конкретные МНН) суммарно повышают риск смерти от COVID-19 в 2,23 раза [1,06–4,71]; $I^2=95.45\%$ (рис. 2) [35].

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИДЕПРЕССАНТА ФЛУВОКСАМИНА В ЛЕЧЕНИИ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Данные двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследований и двух когортных проспективных исследований показали, что только антидепрессант флувоксамин достоверно снижает смертность и госпитализацию при COVID-19 (в том числе по данным плацебо-контролируемого исследования TOGETHER с участием 1500 пациентов). Флувоксамин — хорошо переносимый, широкодоступный, недорогой селективный ингибитор обратного захвата серотонина. Механизм его антидепрессивного действия обусловлен тем, что он блокирует обратный захват серотонина на натрий-зависимом серотониновом транспортере (SERT) мембраны нейронов, усиливая действие серотонина на ауторецепторы 5HT_{1A} [36, 37]. Флувоксамин также имеет незначительное сродство к α_1 -, α_2 -, β -адренергическим, мускариновым, дофаминовым D₂, гистаминовым H₁, ГАМК-бензодиазепиновым, опиатным, 5-HT₁ или 5-HT₂ рецепторам [38]. Препарат используется для лечения обсессивно-компульсивного и социального тревожного расстройства, а также других психопатологических состояний, включая депрессию. Обсессии или компульсии вызывают выраженный дистресс, отнимают много времени или существенно мешают социальному или профессиональному функционированию. Обсессивно-компульсивное расстройство характеризуется повторяющимися и устойчивыми идеями, мыслями, импульсами или образами (обсессии), которые представляют собой эгодистонические и/или повторяющиеся, целенаправленные и преднамеренные действия (компульсии), осознаваемые человеком как чрезмерные или необоснованные. Рекомендуются начальная доза таблеток флувоксамина малеата для взрослых пациентов

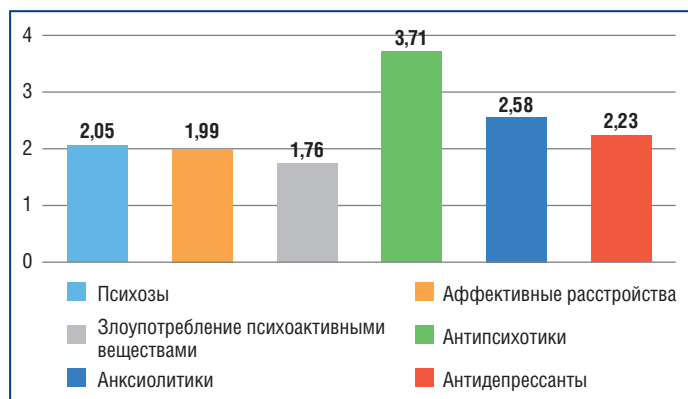


Рис. 2. Степень повышения риска смерти при COVID-19 [35]

составляет 50 мг в виде однократной суточной дозы перед сном. Дозу следует увеличивать с шагом 50 мг каждые 4–7 дней, в зависимости от переносимости, до достижения максимального терапевтического эффекта, не превышая 300 мг/сут. Рекомендуется также, чтобы общая суточная доза, превышающая 100 мг, делилась на два приема. Если дозы не равны, большую дозу следует принимать перед сном [39–42].

В ретроспективном когортном исследовании, основанном на данных 85 584 пациентов с диагностированной новой коронавирусной инфекцией, изучено влияние применения флувоксамина на частоту летального исхода. Было показано, что в сравнении с общей популяцией пациентов у группы, которая получала антидепрессанты, риск летального исхода снижался (относительный риск (ОР) 0,92, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,85–0,99), однако на самом деле эффект был связан только с флуоксетином и флувоксамином: в группе, получавшей эти антидепрессанты, риск летального исхода был снижен значимо (ОР 0,74, 95% ДИ 0,55–0,99), а вот в группе пациентов, получавших любые антидепрессанты, кроме флуоксетина и флувоксамина, риск летального исхода был такой же, как и в общей популяции (ОР 0,92, 95% ДИ 0,84–1,00) [43].

Помимо способности корректировать психопатологические симптомы флувоксамин обладает некоторыми плейотропными механизмами и эффектами, которые позволяют применять данный препарат в схемах лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией и постковидным синдромом.

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ МЕХАНИЗМЫ И ЭФФЕКТЫ ФЛУВОКСАМИНА

Однозначно механизм реализации клинически выраженного профилактического и симптоматического действия флувоксамина при новой коронавирусной инфекции не был определен. Предполагается, что в реализацию эффекта флувоксамина при COVID-19 вовлечены следующие механизмы [44, 45]:

- ♦ подавляет активность кислой сфингомиелиназы, блокирует проникновение вирусных частиц в клетку;
- ♦ стимулирующе воздействует на лизосомы, потенцирует их вируцидную активность и снижает внутриклеточный транспорт вирусных частиц;
- ♦ снижает уровень индуцированного инфекцией воспаления за счет стимуляции сигма-1-рецепторов на иммунных клетках, что приводит к снижению выработки воспалительных цитокинов;

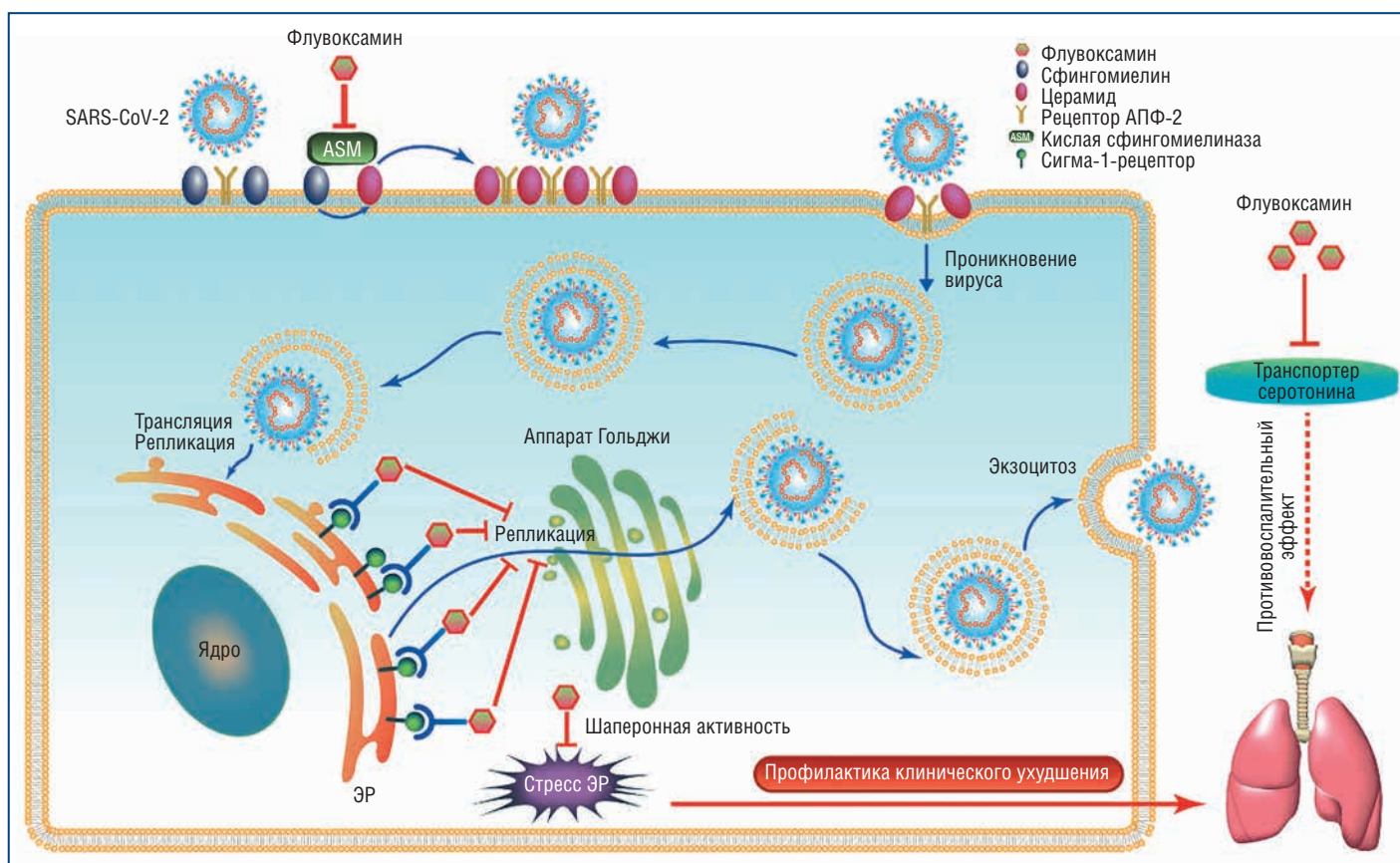


Рис. 3. Предположительный противовирусный механизм действия флувоксамина [56]

ЭР — эндоплазматический ретикулум.

- ♦ уменьшает частоту и выраженность иммуноопосредованных воспалительных реакций за счет снижения выброса гистамина тучными клетками;
- ♦ оказывает противовоспалительное действие за счет повышения уровня мелатонина;
- ♦ оказывает дезагрегантное действие, снижая поглощение серотонина тромбоцитами;
- ♦ за счет связывания с сигма-рецепторами флувоксамин предотвращает повреждение ЦНС, вызванное коронавирусной инфекцией.

Агонисты сигма-1-рецепторов, в том числе флувоксамин, как правило, лизосомотропны [46, 47]. Липофильные и амфифильные препараты с ионизируемым аминным участком, как правило, аккумулируются в лизосомах; этот процесс называется лизосомальным захватом. Показатель рKa (константа диссоциации кислоты) флувоксамина составляет 8,86, он легко протонируется в физиологическом диапазоне pH. После этого приобретая заряд молекула уже не может проникать через клеточные мембраны и остается в лизосоме.

Коронавирусы, в том числе SARS-CoV-2, проникают в лизосомы за тем, чтобы за счет лизосомального транспорта покинуть уже инфицированную клетку [48]. Вирусы SARS-CoV содержат ген белка-виropорина ORF3a, локализующегося в лизосомах, нарушающего внутрилизосомную ацидификацию и обеспечивающего прохождение вирусных частиц внутри лизосомы через клеточную цитоплазму [49–51].

Показано, что препараты, аккумулирующиеся в лизосомах и демонстрирующие клиническую эффективность при COVID-19, в числе которых флувоксамин, могут осу-

ществлять свои эффекты за счет нарушения вирусного механизма лизосомального транспорта и увеличения кислотности, в результате чего вирицидная активность лизосом увеличивается [52].

Показано, что лизосомотропные препараты могут вытеснить кислотную сфингомиелиназу из мембран лизосом, в результате чего фермент деградирует [53]. В эксперименте введение агониста сигма-1-рецепторов флуоксетина [54] снижало как уровень белка кислотной сфингомиелиназы в нейронах, так и ее активность [55]. Лизосомотропные препараты, в том числе флувоксамин, за счет ингибирования кислотной сфингомиелиназы могут предотвращать превращение сфингомиелина в фосфорилхолин и керамид; снижение уровня керамидов в мембранах клеток ассоциировано с предотвращением вирусной инвазии.

Так, в работе Y. Hashimoto et al. [56] описан предположительный противовирусный механизм действия флувоксамина (рис. 3). SARS-CoV-2 связывается с рецептором АПФ-2 на клетках, что приводит к активации кислотной сфингомиелиназы, преобразующей сфингомиелин в керамид. Система сфингомиелиназа/керамид может способствовать проникновению вируса. Антидепрессанты, такие как флувоксамин, ингибируют образование сфингомиелиназы и обогащенного керамидом мембранного домена, что приводит к уменьшению проникновения вируса. Рецептор сигма-1 играет роль в репликации SARS-CoV-2. Благодаря шаперонной активности сигма-1-рецептора агонист сигма-1-рецепторов флувоксамин может ослабить репликацию SARS-CoV-2 и вызванный репликацией SARS-CoV-2 «стресс» эндоплазматического ретикулума

в клетках, что приводит к блокаде воспалительных процессов («цитокинового шторма»). Кроме того, флувоксамин оказывает противовоспалительное действие путем ингибирования транспортера серотонина в организме. Таким образом, раннее вмешательство с использованием флувоксамина может блокировать или отсрочить клиническое ухудшение у пациентов с COVID-19.

Влияя на кислотную сфингомиелиназу, флувоксамин может реализовывать свое противовирусное действие [54–58].

С другой стороны, на фоне приема флувоксамина отмечается его антиагрегантное действие, а также снижается уровень серотонина в плазме крови и уменьшается степень активации нейтрофилов [59, 60]. Скорость коагуляции и показатели гемостаза были ниже у пациентов, принимавших антидепрессанты, в сравнении с общей популяцией пациентов [61].

У пациентов с тяжелым симптоматическим COVID-19 респираторный дистресс-синдром всегда протекает с сопутствующим повышением уровня серотонина плазмы крови, что отличает его от респираторных дистресс-синдромов при других заболеваниях [62, 63]. Предполагается, что серотонин-ассоциированный синдром при COVID-19 затрагивает целый ряд органов-мишеней и может развиваться в результате вызванного иммунными процессами состояния гиперреактивности тромбоцитов [62, 64], при котором в результате постоянной дегрануляции тромбоцитов уровень серотонина в плазме крови существенно повышается.

Сопутствующее нарушение процессов обратного захвата серотонина может приводить к развитию гиперсеротонинергического состояния. Показано, что клиренс серотонина происходит в здоровых клетках эндотелия дыхательных путей [65], тогда как при коронавирусной инфекции функция эндотелия дыхательной системы существенно нарушается, что приводит к нарушению процессов естественного клиренса серотонина [66]. Установлено, что высвобождение серотонина из тромбоцитов снижается не только при длительном применении антидепрессантов, но и в самом начале терапевтического курса, непосредственно с момента старта терапии [67], так как на фоне применения СИОЗС уровень серотонина в тромбоцитах снижается [68].

Коронавирусы человека, в том числе SARS-CoV-2, обладают повышенной тропностью к нервной ткани [69, 70], причем распределение вирусных частиц SARS-CoV-2 в ткани нервной системы и их избирательность в связывании с нервной тканью регулируются экспрессией и активностью целого ряда рецепторов [71]. В частности, сигма-рецепторы широко экспрессируются в клетках тканей ЦНС [72]. Сигма-1-рецепторы вовлечены в механизм распределения вирусов SARS-CoV-2 в нервную ткань, и воздействие селективного агониста флувоксамина, связывающего рецептор, может модулировать активность сигма-1-рецепторов, мешая вирусным частицам проникать в нервную ткань и тем самым снижая степень ее повреждения.

В 2021 г. флувоксамин (единственный из всех антидепрессантов) был добавлен в клинические рекомендации по лечению COVID-19 Национального института здоровья США в группу средств с предполагаемым иммуномодулирующим действием. Согласно заключению экспертов препарат получил нейтральную оценку, что означает отсутствие на момент принятия решения данных, свидетельствующих против использования флувоксамина при COVID-19, и указывает на необходимость дополни-

тельного подтверждения эффектов препарата в крупных и надлежащим образом спланированных клинических исследованиях. Предполагается, что, используя данные исследования TOGETHER, эта рекомендация в ближайшее время будет пересмотрена с положительным выводом [73].

Терапевтическая и профилактическая эффективность флувоксамина была изучена в рандомизированном плацебо-контролируемом многоцентровом клиническом исследовании TOGETHER [39], проведенном в Бразилии с участием 1497 пациентов. В исследование включали амбулаторных пациентов с симптоматической новой коронавирусной инфекцией, подтвержденной результатами ПЦР-теста. Все пациенты принадлежали к группе повышенного риска госпитализации (сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, онкология и пр.).

В качестве первичной конечной точки оценки эффективности была выбрана композитная точка: частота обращений в отделение неотложной медицинской помощи в связи с нарастанием тяжести состояния, вызванного COVID-19, и частота случаев госпитализации в профильный центр, принимающий пациентов с COVID-19 в связи с прогрессированием заболевания в течение 28 сут от момента рандомизации.

В рамках оценки безопасности регистрировали все нежелательные явления, включая серьезные, оценивали их связь с исследуемой терапией и приверженность терапии среди пациентов. Установлено, что применение флувоксамина на фоне стандартной симптоматической терапии статистически значимо снижает риск госпитализации или обращения за неотложной медицинской помощью в связи с ухудшением течения COVID-19. Всего первичная конечная точка была отмечена у 79 (11%) пациентов в группе флувоксамина и 119 (16%) пациентов в группе плацебо. Относительный риск госпитализации (87% от общей доли первичной композитной точки) или обращения за неотложной медицинской помощью (13% случаев) в течение 28 дней после рандомизации в группе флувоксамина в сравнении с группой плацебо в ИТТ-популяции составил 0,68 (95% байесовские доверительные интервалы (БДИ) 0,5–0,88). В РР-популяции эффект терапии был ожидаемо выше — 0,34 (95% БДИ 0,21–0,54). Таким образом, было получено более чем 30% снижение вероятности госпитализации на фоне терапии флувоксамином у крайне уязвимой популяции пациентов высокой группы риска госпитализации [39].

При анализе вторичных конечных точек эффективности у пациентов, получавших флувоксамин, отмечено статистически значимое снижение частоты случаев обращения в отделение неотложной помощи в связи с ухудшением течения COVID-19 ($p=0,0001$) и статистически значимое снижение частоты летальных исходов в РР-популяции в сравнении с группой плацебо ($p=0,022$).

Частота и выраженность нежелательных явлений не различались между группами, что свидетельствует о благоприятном профиле безопасности и хорошей переносимости флувоксамина у пациентов группы высокого риска при COVID-19. Было показано, что возраст, пол, срок с момента начала терапии, курение или наличие коморбидности не оказывают значимого влияния на эффективность флувоксамина. Это подчеркивает универсальность эффекта препарата и его применимость в широкой популяции пациентов [39].

МЕСТО ФЛУВОКСАМИНА В КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ ПО ЛЕЧЕНИЮ COVID-19

В июне 2021 г. рабочая группа по разработке протоколов ведения пациентов с COVID-19 Front Line COVID-19 Critical Care Alliance (FLCCC Alliance), созданная усилиями ведущих специалистов в области интенсивной терапии в марте 2020 г. с целью оптимизации подходов к ведению больных COVID-19 в условиях дефицита доказательных данных, на основе имеющихся предварительных данных, собственного практического опыта лечения постинфекционных состояний и предполагаемых патофизиологических механизмов внесла флувоксамин в протокол лечения пациентов с постковидным синдромом («длительным COVID-19») I-Recover [74]. Назначение флувоксамина в дозе 50 мг 2 р/сут в течение 15 сут в качестве первой линии терапии рекомендуется пациентам с нервно-психическими нарушениями, включая жалобы на трудность концентрации внимания, забывчивость, нарушение настроения. Рекомендуется также контроль побочных эффектов со своевременной коррекцией дозировки при их развитии.

Согласно клиническим рекомендациям организации ВJС Health Care от 15 октября 2021 г. флувоксамин вошел в схему лечения пациентов из групп высокого риска с легким или умеренно-тяжелым течением COVID-19, получающих лечение в домашних условиях при невозможности проведения у них терапии моноклональными антителами (второй линии терапии) [75]. Для инициации терапии флувоксамином пациент должен соответствовать следующим критериям:

- 1) лабораторно подтвержденный COVID-19;
- 2) период не более 10 дней от начала симптомов;
- 3) наличие хотя бы одного или более клинических симптомов (лихорадка, кашля, одышки, миалгии, головной боли, потери вкуса или обоняния, боли в горле и пр.);
- 4) наличие хотя бы одного состояния/заболевания, позволяющего отнести пациента к группе высокого риска осложнений COVID-19 (онкологические заболевания, болезни почек и/или печени, деменцию и другие неврологические заболевания, сахарный диабет, иммунодефицитные состояния / ВИЧ, заболевания сердца, крови, цереброваскулярные заболевания, ожирение и др.).

Согласно указанным клиническим рекомендациям флувоксамин назначается в дозе 100 мг 2 р/сут с продолжительностью терапии в течение 10 сут. Данные рекомендации поддержаны и отечественными специалистами, что стало основанием включения флувоксамина в версии 14 и 15 временных методических рекомендаций, утвержденных Минздравом России. Отмечено, что ряд рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований показал способность препарата флувоксамин в дозировке 100–300 мг/сут в течение 10–14 дней снижать риск госпитализации и смертности у амбулаторных пациентов с COVID-19 [76, 77]. В декабре 2021 г. — январе 2022 г. флувоксамин был внесен в клинические рекомендации Университета Джона Хопкинса по лечению COVID-19 [78], протокол терапии COVID-19 провинции Онтарио (Канада) [79], протоколы терапии COVID-19 в Польше [80].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в исследованиях показана эффективность флувоксамина в профилактике ухудшения клинического течения заболевания при новой коронавирусной ин-

фекции у пациентов со средней и легкой степенью тяжести заболевания. По мере появления новых клинических и доклинических данных научное сообщество начинает принимать идею использования при новой коронавирусной инфекции флувоксамина не только и не столько как антидепрессанта, но и как противовирусного профилактического и лечебного препарата, обладающего в том числе эффектами, связанными с сигма-1-рецепторами, для борьбы с вирусом SARS-CoV-2 и включать его в протоколы терапии COVID-19 в разных странах мира.

Литература

1. Patient-Led Research Collaborative. Report: What Does COVID-19 Recovery Actually Look Like? An Analysis of the Prolonged COVID-19 Symptoms Survey by Patient-Led Research Team. (Electronic resource.) URL: <https://patientresearchcovid19.com/research/report-1> (access date: 12.09.2021).
2. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603.
3. Teneforde M.W., Kim S.S., Lindsell C.J. et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network — United States, March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(30):993–998. DOI: 10.15585/mmwr.mm6930e1.
4. McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Clinical features. (Electronic resource.) URL: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features> (access date: 12.09.2021).
5. Максимов М.Л. Клинико-фармакологические аспекты ведения пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19: этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика: учебно-методическое пособие для медицинских работников. Казань: КГМА; 2020. [Maximov M.L. Clinical and pharmacological aspects of the management of patients with coronavirus infection COVID-19: etiology, epidemiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention: a teaching aid. Kazan: KsMA; 2020 (in Russ.).]
6. Havervall S., Rosell A., Phillipson M. et al. Symptoms and functional impairment assessed 8 months after mild COVID-19 among health care workers. *JAMA*. 2021;325(19):2015–2016. DOI: 10.1001/jama.2021.5612.
7. Звезгинцева А.А., Максимов М.Л. Неврологические симптомы у пациентов после новой коронавирусной инфекции COVID-19, определяющие дальнейшую стратегию реабилитации. Справочник врача общей практики. 2021;5:5–14. [Zvegintseva A.A., Maximov M.L. Neurological symptoms in patients after the novel coronavirus infection COVID-19, determining further rehabilitation strategy. *Journal of Family Medicine* 2021;5:5–14 (in Russ.)] DOI: 10.33920/med-10-2105-01.
8. Alpert O., Begun L., Garren P., Solhkhah R. Cytokine storm induced new onset depression in patients with COVID-19. A new look into the association between depression and cytokines—Two case reports. *Brain Behav Immun Health*. 2020;9:100173. DOI: 10.1016/j.bbih.2020.100173.
9. Dicipingaitis P.V., Canning B.J. Is there (will there be) a post-COVID-19 chronic cough? *Lung*. 2020;198:863–865. DOI: 10.1007/s00408-020-00406-6.
10. Shanbehzadeh S., Tavahomi M., Zanjari N. et al. Physical and mental health complications post-COVID-19: Scoping review. *J Psychosom Res*. 2021;147:110525. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2021.110525.
11. Sher L. Are COVID-19 survivors at increased risk for suicide? *Acta Neuropsychiatr*. 2020;32:270. DOI: 10.1017/neu.2020.21.
12. Steardo L.Jr., Steardo L., Verkhatsky A. Psychiatric face of COVID-19. *Transl Psychiatry*. 2020;10:261. DOI: 10.1038/s41398-020-00949-5.
13. Sher L. The impact of the COVID-19 pandemic on suicide rates. *Q J Med*. 2020;113:707–712. DOI: 10.1093/qjmed/hcaa202.
14. ZOE COVID Study. How long does COVID-19 last? (Electronic resource.) URL: 2020. https://covid19.joinzoe.com/post/covid-long-term?fbclid=IwAR1RxlCmmdLEFjh_aI-11 (access date: 02.02.2022).
15. Greenhalgh T., Knight M., A’Court C. et al. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370:m3026. DOI: 10.1136/bmj.m3026.
16. Tucker P., Czaplak C.S. Post-COVID stress disorder: another emerging consequence of the global pandemic. *Psychiatric Times*. 2021;38(1):9–11.
17. Петрова Н.Н., Морозов П.В., Маркин А.В. и др. Пандемия COVID-19: актуальные вызовы времени, а также новейшие данные к вопросу рационального выбора психофармакотерапии у пациентов с SARS-CoV-2. Психиатрия и психофармакотерапия. 2020;22(6):8–24. [Petrova N.N., Morozov P.V., Markin A.V. et al. The COVID-19 pandemic: challenges of our times, with discussion on the latest data regarding an issue of rational psychopharmacotherapy choices in patients with SARS-CoV-2 infection. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2020;22(6):8–24 (in Russ.).]
18. Zhang J., Lu H., Zeng H. et al. The differential psychological distress of populations affected by the COVID-19 pandemic. *Brain Behav Immun*. 2020;87:49–50. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.031.

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

Терапия остеоартрита у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани

Профессор Е.Б. Клестер, Л.А. Плинокосова

ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, Барнаул

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность и переносимость препарата АМБЕНЕ® БИО при лечении остеоартрита коленных суставов на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Материал и методы: в исследование включили 150 женщин с установленным диагнозом гонартроза I–II рентгенологической стадии по Kellgren – Lawrence на фоне дисплазии соединительной ткани (медиана возраста 45,7 года, медиана длительности заболевания 3,2 года), которые находились на терапии НПВП и АМБЕНЕ® БИО с ежемесячным контролем при помощи физикального обследования терапевтом и самостоятельной оценки по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и шкале WOMAC на протяжении 12 мес.

Результаты исследования: после месяца лечения интенсивность боли по ВАШ в покое снизилась у 73,33% пациенток, по ВАШ в движении — у 62%, суммарный балл по шкале WOMAC снизился с $27,57 \pm 6,35$ до $6,12 \pm 1,35$ ($p < 0,01$). Через 6 мес. с момента окончания первого курса терапии произошло нарастание болевой симптоматики, по шкале WOMAC суммарный балл статистически значимо увеличился до $17,32 \pm 2,12$ ($p < 0,01$). После назначения повторного курса АМБЕНЕ® БИО болевая симптоматика уменьшилась у 88% пациенток по ВАШ в покое, у 74% — по ВАШ в движении, по шкале WOMAC суммарный балл снизился до $4,12 \pm 1,01$ ($p < 0,01$). К 6-му месяцу с момента назначения повторного курса терапии АМБЕНЕ® БИО болевая симптоматика возобновилась только у 15,33% пациенток по ВАШ в покое и у 30% — по ВАШ в движении, суммарный балл по шкале WOMAC составил $8,14 \pm 1,78$ ($p < 0,01$).

Заключение: назначение АМБЕНЕ® БИО позволяет добиться снижения болевой симптоматики и уменьшить прием НПВП. Повторные курсы лечения улучшают симптоматику, позволяя сохранять более длительную ремиссию.

Ключевые слова: недифференцированная дисплазия соединительной ткани, остеоартрит, гонартроз, хондропротекторы, визуально-аналоговая шкала, WOMAC, лечение остеоартрита, нестероидные противовоспалительные препараты.

Для цитирования: Клестер Е.Б., Плинокосова Л.А. Терапия остеоартрита у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. РМЖ. 2022;3:40–42.

ABSTRACT

Therapy for osteoarthritis in undifferentiated connective tissue dysplasia

E.B. Klester, L.A. Plinokosova

Altay State Medical University, Barnaul

Aim: to assess the efficacy and tolerability of AMBENE® BIO for knee osteoarthritis secondary to undifferentiated connective tissue dysplasia.

Patients and Methods: this study enrolled 150 women with established gonarthrosis (Kellgren–Lawrence grade 1–2) secondary to undifferentiated connective tissue dysplasia (median age 45.7 years, median disease duration 3.2 years) who received NSAIDs and AMBENE® BIO. Monthly monitoring included physical examination, assessment using visual analogue scale (VAS) and self-assessment (WOMAC) over a 12-month period.

Results: after one month of treatment, pain severity at rest and movement-evoked pain severity measured by VAS decreased in 73.33% and 62% of women, respectively. The WOMAC score reduced from 27.57 ± 6.35 to 6.12 ± 1.35 ($p < 0.01$). Six months after completion the first treatment course, pain severity increased, i.e., overall WOMAC score significantly increased to 17.32 ± 2.12 ($p < 0.01$). Repeated treatment course with AMBENE® BIO reduced pain severity at rest and movement-evoked pain severity measured by VAS reduced in 88% and 74% of women. Overall WOMAC score reduced to 4.12 ± 1.01 ($p < 0.01$). Six months after re-treatment course with AMBENE® BIO, pain at rest and movement-evoked pain reappeared only in 15.33% and 30% of women, respectively (measured by VAS). Overall WOMAC score was 8.14 ± 1.78 ($p < 0,01$).

Conclusion: AMBENE® BIO reduces pain severity and need for NSAIDs. Re-treatment courses improve symptoms and prolong remission.

Keywords: undifferentiated connective tissue dysplasia, osteoarthritis, gonarthrosis, chondroprotectors, visual analogue scale, WOMAC, osteoarthritis treatment, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

For citation: Klester E.B., Plinokosova L.A. Therapy for osteoarthritis in undifferentiated connective tissue dysplasia. RMJ. 2022;3:40–42.

ВВЕДЕНИЕ

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) до настоящего момента является трудной в диагностике патологией. Множество проявлений, большинство из которых не имеют выраженной клинической картины, сложность использования диагностических

критериев, высокая стоимость лабораторной и инструментальной диагностики делают постановку диагноза затруднительной. Статистические данные по НДСТ до сих пор разнятся. Ю.Г. Калаева и соавт. [1] при обследовании подростков 10–14 лет выявили 61,9% детей с синдромом НДСТ среди обследованных. Основными клинически-

ми проявлениями НДСТ были: мягкие ушные раковины (81,7%), гиперэластичная кожа (71%), гипермобильность суставов (68,9%), голубые склеры (68,9%) и арахнодактилия (55,3%). К сожалению, большинство пациентов узнают о наличии у них НДСТ при появлении выраженных симптомов, связанных с коморбидной патологией. Так, пациенты с гипермобильностью суставов сталкиваются с изменением биомеханики суставов и более ранним проявлением остеоартрита [2, 3]. При этом возрастом дебюта остеоартрита у пациентов с НДСТ можно считать возраст старше 40 лет [2–6]. К основным проявлениям остеоартрита относятся боль и ограниченная подвижность в пораженных суставах [7]. Болевая симптоматика устойчива, связана с поражением всех компонентов сустава и требует постоянного приема обезболивающих препаратов. Учитывая это, пациентам длительно назначают немедикаментозные методы лечения, упражнения и медикаментозную терапию. Основной группой препаратов, используемых для купирования боли, являются НПВП [8–10]. Кроме этой группы используют структурно-модифицирующие симптоматические лекарственные средства замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis, SYSADOA), которые оказывают не только симптоматический эффект, но и замедляют прогрессирование артроза. Эффективность данной группы препаратов была показана в нескольких клинических исследованиях [9, 10].

Цель исследования: оценить эффективность и переносимость препарата АМБЕНЕ® БИО при лечении остеоартрита коленных суставов на фоне НДСТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 150 женщин с установленным диагнозом гонартроза I–II рентгенологической стадии по Kellgren — Lawgense на фоне НДСТ. Диагноз НДСТ ставили при помощи фенотипической скрининг-шкалы Л.В. Соловьевой в модификации Т.Ф. Перетолчиной [6], включающей 6 признаков-фенов, обозначенных индексом выявляемости, при наличии суммарного значения более 1,92.

Критерии включения: возраст старше 30 лет; гонартроз I–II рентгенологической стадии по Kellgren — Lawgense, установленный в соответствии с клиническими рекомендациями «Гонартроз» (2021); применение НПВП не менее 2 нед. до момента включения в исследование; подписанное информированное согласие.

Критерии не включения: возраст моложе 30 лет; остеоартрит III–IV рентгенологической стадии по Kellgren — Lawgense, установленный в соответствии с клиническими рекомендациями «Гонартроз» (2021); хондрокальциноз; наличие хронических заболеваний пищеварительной, эндокринной, мочевыделительной, сердечно-сосудистой систем, которые не являются проявлением НДСТ; психические и онкологические заболевания; беременность/лактация; гиперчувствительность к компонентам препарата, отказ от участия в исследовании.

Пациентки получали НПВП, а также препарат АМБЕНЕ® БИО (экстракт концентрированный из мелкой морской рыбы — 0,1 г/мл) 1 мл внутримышечно 1 р/сут 5 дней в неделю, курс — 20 инъекций с повтором через 6 мес. Ежемесячно на протяжении 12 мес. состояние пациенток контролировалось терапевтом по результатам физикального обследования и оценивалось по ВАШ и по шкале WOMAC самостоятельно пациентками. Интенсивность боли оцени-

вали по ВАШ от 0 до 10 мм, где 0 — отсутствие боли, 10 — боль, которая мешает самообслуживанию. Статистическая обработка проводилась с помощью пакета статистической программы IBM SPSS Statistics 20.0. Описание количественных переменных выполнено с указанием среднего арифметического значения, стандартного отклонения, медианы, минимального и максимального значений и числа валидных наблюдений. Категориальные данные приведены в виде долей с вычислением процентов. Сравнение средних изменений параметров по шкалам и опросникам по сравнению с исходным значением проводилось на основе ковариационного анализа ANCOVA.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходные характеристики пациенток представлены в таблице 1.

Все пациентки закончили исследование. По шкале WOMAC болевая симптоматика превалировала над остальной и определяла общий суммарный балл.

Эффективность терапии представлена в таблице 2. Через месяц после начала лечения уменьшение болевой симптоматики по ВАШ в покое было зафиксировано у 100 (73,33%) пациенток, снижение боли по ВАШ в движении — у 93 (62%); суммарный балл по шкале WOMAC снизился статистически значимо ($p < 0,01$) — с $27,57 \pm 6,35$ до $6,12 \pm 1,35$. Пациенток перестала беспокоить скованность, улучшилось функциональное состояние суставов по шкале WOMAC. После первого курса терапии только 50 (33,33%) пациенток остались на постоянном приеме НПВП, ситуационно, не чаще одного раза в неделю, принимали НПВП 20 (13,33%), остальные от приема НПВП отказались.

К 6-му месяцу с момента включения в исследование пациентки отметили усиление болевой симптоматики, ухудшение функционального состояния коленных суставов, появление скованности, а ежедневный прием НПВП регистрировался у 87 (58%) пациенток. По шкалам фиксировалось достоверное ухудшение симптоматики как в покое, так и при движении, суммарный балл по шкале WOMAC составил $17,32 \pm 2,12$ (см. табл. 2). Несмотря на ухудшение, описываемое пациентками и регистрируемое по шкалам, все показатели были статистически значимо лучше, чем в момент начала исследования.

Назначение повторного курса АМБЕНЕ® БИО уменьшило болевую симптоматику по ВАШ в покое у 132 (88%) пациенток, по ВАШ в движении — у 111 (74%), суммарный балл по шкале WOMAC составил $4,12 \pm 1,01$ ($p < 0,01$) (см. табл. 2). Это позволило изменить режим дозирования НПВП. Отказались от применения НПВП 92 (61,33%) пациентки, принимали не чаще одного раза в неделю 22 (14,67%) и на постоянной основе — только 36 (24%) паци-

Таблица 1. Характеристики пациенток с НДСТ, включенных в исследование (n=150)

Параметр	Значение
Возраст, лет	45,7 [37; 48]
Длительность болезни, лет	3,2 [1,3; 5,6]
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	32,12 [27,6; 36,8]
Объем талии, см	112,3 [78,4; 121,2]

Таблица 2. Оценка эффективности препарата АМБЕНЕ® БИО у пациенток с НДСТ

Шкала	Показатели шкалы на момент начала терапии	Показатели шкалы после первого курса терапии	Показатели шкалы через 6 мес. после начала терапии	Показатели шкалы после второго курса терапии	Показатели шкалы через 12 мес. после начала терапии
ВАШ в покое, мм	31,12±7,12	8,12±0,98*	21,32±3,18**	5,18±0,39**†	6,13±0,32**†
ВАШ в движении, мм	64,42±9,12	24,12±3,14*	42,12±6,18**	18,2±1,21**†	20,21±0,89**†
Шкала WOMAC, оценка боли, баллов	17,3±4,18	5,18±0,64*	12,21±1,89**	3,18±0,12**†	7,12±0,28**†
Шкала WOMAC, оценка скованности, баллов	4,12±0,78	0*	1,18±0,32	0	0
Шкала WOMAC, оценка функционального состояния, баллов	9,14±1,18	1,94±0,28*	6,14±0,98**	1,04±0,06**†	4,12±0,14**†
Шкала WOMAC, суммарный балл	27,57±6,35	6,12±1,35*	17,32±2,12**	4,12±1,01**†	8,14±1,78**†

Примечание. * — $p < 0,01$ при сравнении с исходными показателями; ** — $p < 0,01$ при сравнении с показателями после первого курса терапии; † — $p < 0,01$ при сравнении с показателями через 6 мес. после начала терапии; ‡ — $p < 0,01$ по сравнению с показателями после второго курса терапии.

енток, что было статистически значимо меньше, чем после первого курса лечения АМБЕНЕ® БИО ($p < 0,01$).

К 6-му месяцу с момента назначения повторного курса терапии АМБЕНЕ® БИО болевая симптоматика возобновилась только у 15,33% по ВАШ в покое и у 30% пациенток по ВАШ в движении, суммарный балл по шкале WOMAC составил $8,14 \pm 1,78$ ($p < 0,01$). Пациентки снова отметили некоторое ухудшение своего состояния по шкалам, но эти показатели были достоверно лучше, чем в момент начала исследования и перед вторым курсом терапии АМБЕНЕ® БИО (см. табл. 2).

В ходе исследования при использовании лекарственных препаратов побочных действий зарегистрировано не было.

Комбинированное лечение НПВП и АМБЕНЕ® БИО было назначено с учетом данных исследования КОЛИБРИ [9]. Назначение подобного сочетания препаратов не противоречит ведению пациента с остеоартритом в соответствии с алгоритмом лечения большого остеоартрита коленного сустава, предложенного Европейским обществом по клиническому и экономическому аспектам остеопороза и остеоартрита [10, 11].

Терапевтический эффект современного инъекционного хондропротектора последнего поколения АМБЕНЕ® БИО обусловлен синергией его четырех компонентов. В его состав, помимо хондроитина сульфата, входят пептиды (15 аминокислот), микро- и макроэлементы. Именно благодаря аминокислотам, хондропептидам, а также микро- и макроэлементам в составе препарата хрящевая ткань, помимо хондроитина сульфата, получает дополнительные биосинтетические субстраты, что очень важно для повышения эффективности терапии. Благодаря синергическому действию входящих в него компонентов комплексный препарат оказывает патогенетическое действие на остеоартрит и тем самым не только снимает его основные симптомы — боль и нарушение функционирования, но и способствует снятию воспаления, прекращению деградации хряща и восстановлению хрящевой ткани [12].

Одним из преимуществ АМБЕНЕ® БИО также является технология производства. В его изготовлении используется современная технология биоэкстракции, которая позволяет получать препарат с определенным количе-

ством действующего вещества (100 мг в 1 мл), полностью очищенный от примесей, с заданным размером пептидов и точным pH. Именно благодаря этой технологии АМБЕНЕ® БИО обладает высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности. У препарата зарегистрирована удобная короткая схема применения, лечебный курс из 10 инъекций обеспечивает длительный эффект — до 6 мес. [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование показало, что препарат АМБЕНЕ® БИО является эффективным при болевой симптоматике, не вызывает побочных эффектов, позволяет снизить частоту применения НПВП, уменьшить скованность и улучшить функциональное состояние коленных суставов у больных гонартрозом на фоне НДСТ. Повторный курс лечения дает стойкое купирование симптомов. Назначение нескольких курсов с периодичностью 1 раз в 6 мес. позволяет уменьшить возврат симптомов, сократить прием НПВП и, соответственно, снизить риск развития осложнений от них. Усиление симптомов перед повторным курсом требует индивидуального подхода к назначению АМБЕНЕ® БИО и кратности курсов в течение года.

Источник финансирования

Исследование проведено при поддержке ООО «ПРОМОМЕД ДМ».

Литература

- Калаева Г.Ю., Хохлова О.И., Деев И.А., Самойлова Ю.Г. Распространенность и клиническая характеристика дисплазии соединительной ткани у подростков. Педиатрическая фармакология. 2017;14(5):373–379. [Kalaeva G.Y., Khokhlova O.I., Deev I.A., Samoilova Ju.G. The incidence and clinical characteristics of the connective tissue dysplasia in adolescents. Peditricheskaya farmakologiya. 2017;14(5):373-379 (in Russ.)]. DOI: 10.15690/pf.v14i5.1785.
- Кашеварова Н.Г., Алексеева Л.И. Факторы риска прогрессирования остеоартроза коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):553–561. [Kashevarova N.G., Alekseeva L.I. Risk factors of the knee osteoarthritis progression. Scientific and practical rheumatology. 2014;52(5):553-561 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-553-561.

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

Остеоартроз фасеточных и реберно-поперечных суставов позвоночника как причина хронической боли в грудном отделе позвоночника

Е.В. Яковлева¹, к.м.н. А.Н. Баринов²

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

²Медицинская Академия АО «Группа компаний «Медси», Москва

РЕЗЮМЕ

Остеоартроз (в западной литературе используется термин «остеоартрит») — одна из наиболее частых причин снижения трудоспособности и уровня качества жизни. Патология фасеточных суставов и реберно-поперечных сочленений рассматривается как одна из основных причин хронической боли в грудной клетке и грудном отделе позвоночника. Представлен собственный опыт диагностики и лечения 52 пациентов с хроническим болевым синдромом в грудном отделе позвоночника в возрасте от 30 до 68 лет. Суставной фасеточный и реберно-поперечный синдром как ведущая причина боли в грудном отделе позвоночника был выявлен у 12 (23,07%) пациентов. Пациенты были информированы о благоприятном прогнозе заболевания, получили рекомендации по двигательной активности и приему нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и миорелаксантов. У 13 (25%) пациентов в течение месяца в результате указанной терапии был получен клинически выраженный обезболивающий эффект. Продолжили лечение с использованием интервенционных методов терапии 39 (75%) пациентов. В ходе исследования было выявлено, что междисциплинарный подход продемонстрировал наибольшую эффективность в лечении хронической боли в грудной клетке.

Ключевые слова: остеоартроз, остеоартрит, фасеточный синдром, скелетно-мышечная боль, миофасциальный болевой синдром, интервенционная терапия, когнитивно-поведенческая терапия, реабилитация, эторикоксиб.

Для цитирования: Яковлева Е.В., Баринов А.Н. Остеоартроз фасеточных и реберно-поперечных суставов позвоночника как причина хронической боли в грудном отделе позвоночника. РМЖ. 2022;3:43–50.

ABSTRACT

Osteoarthrosis of facet and costotransverse joints is the cause of chronic thoracic back pain

E.V. Yakovleva¹, A.N. Barinov²

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

²JSC Group of companies Medsi, Moscow

Osteoarthrosis (or osteoarthritis) is one of the most common causes of reduced working capacity and quality of life. Disorders of facet and costotransverse joints is considered to be one of the leading causes of chronic thoracic and thoracic back pain. The authors describe their experience with diagnosing and treating chronic thoracic back pain in 52 patients aged 30–68 years. Facet and costotransverse joint syndrome as the leading cause of thoracic back pain was identified in 12 patients (23.07%). Patients were informed of a favorable prognosis, received recommendations on physical activity, and were prescribed non-steroidal anti-inflammatory drugs and myorelaxants. Within a month, the clinically significant analgesic effect of this therapy was achieved in 13 patients (25%). Thirty-nine patients (75%) proceeded to treatment using interventional techniques. This study has demonstrated that the interdisciplinary approach is most effective to manage chronic thoracic back pain.

Keywords: osteoarthrosis, osteoarthritis, facet syndrome, musculoskeletal pain, myofascial pain syndrome, interventional therapy, cognitive behavioral treatment, rehabilitation, etoricoxib.

For citation: Yakovleva E.V., Barinov A.N. Osteoarthrosis of facet and costotransverse joints is the cause of chronic thoracic back pain. RMJ. 2022;3:43–50.

ВВЕДЕНИЕ

Боль в груди является одним из наиболее распространенных симптомов, требующих медицинской помощи в амбулаторных условиях. Патология сердечно-сосудистой и дыхательной систем обычно находится в центре внимания при первоначальной диагностической оценке. После ее исключения в дифференциальную диагностику добавляют другие состояния, влияющие на структуры в грудной клетке и вокруг нее, в том числе заболевания пищевода, верхней части живота, головы, шеи и грудной стенки [1].

Доля пациентов с болью в груди, имеющей скелетно-мышечный источник, варьирует в зависимости от клинических условий, достигая четверти в условиях неотложной помощи и более трети в амбулаторных клиниках, не связанных с неотложной помощью [2].

Причины и дифференциальная диагностика боли в груди

Демографические особенности пациента, характеристика боли в груди и связанные с ними симптомы могут

способствовать диагностике боли в груди со стороны опорно-двигательного аппарата или указывать на другие причины болевого синдрома и дискомфорта в груди [3]. Важные особенности анамнеза при боли в груди:

- ♦ Особенности, наводящие на мысль о патологии со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем.
 - Пациент среднего или старшего возраста.
 - Факторы риска развития коронарной болезни.
 - Боль, усиливающаяся при физической нагрузке.
 - Кашель.
 - Лихорадка.
 - Одышка.
 - Нетипичное для скелетно-мышечной боли местоположение.
- ♦ Особенности, указывающие на поражение опорно-двигательного аппарата [4].
 - Недавний характер боли.
 - Локализуется в правой части грудной стенки.
 - Усиливается при нейроортопедических маневрах.
 - Провоцируется движением или позой.
 - Воспроизводится при пальпации.
- ♦ Особенности, указывающие на коморбидную патологию.
 - Боль в шее, грудной клетке или плече (например, боль в груди).
 - Хроническая боль в пояснице у молодого пациента (например, анкилозирующий спондилит).
 - Воспалительное поражение глаз (например, при анкилозирующем спондилите).
 - Диффузная скелетно-мышечная боль / нарушение сна (например, фибромиалгия).
 - Периферическая боль в суставах и отек (например, ревматоидный артрит).
 - Поражения кожи (например, псориаз).

Болевые синдромы передней грудной стенки

Существует ряд синдромов передней грудной стенки, характеризующихся болью в груди, связанной с местной или регионарной болезненностью, таких как костостернальные или костохондральные болевые синдромы, которые возникают из-за воспаления опорно-двигательного аппарата, чрезмерного кашля или спортивных травм.

Костостернальные синдромы (костохондрит)

У большинства пациентов с синдромами опорно-двигательного аппарата грудной стенки наблюдается более диффузный, но обычно регионарный болевой синдром, при котором обнаруживаются множественные области болезненности, пальпация которых воспроизводит типичный паттерн боли. Наиболее часто поражаются верхние реберные хрящи в костохондральных или костостернальных соединениях [5]. Области болезненности не сопровождаются жаром, эритемой или локализованным отеком [6].

У этой группы пациентов использовались различные диагностические термины, включая «костохондрит», «костостернальный синдром» и «синдром передней грудной стенки». Диагноз основан исключительно на способности воспроизводить боль при пальпации болезненных участков. В исследовании S. Bösner et al. [5] с участием 1212 амбулаторных пациентов было показано, что следующие симптомы были положительно ассоциированы с синдро-

мом боли передней грудной стенки: локализованное мышечное напряжение, покалывающая боль, воспроизведенные боли при пальпации.

Хотя костостернальный синдром является частым диагнозом у пациентов с некардиальной болью в груди, причины, анамнез и лечение этого состояния недостаточно изучены и нам не удалось найти опубликованные результаты рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований (РКИ) данной патологии. Большинство проспективных исследований показывают, что около половины этих пациентов будут продолжать испытывать боль в груди в течение 6–12 мес. при умеренном ограничении активности [7].

Синдром Титце

Синдром Титце определен как доброкачественный, болезненный, не поддерживающий локализованный отек реберных, грудино-ключичных или костохондральных суставов, чаще всего затрагивающий область второго и третьего ребер [8]. Обычно затрагивается только одна область, и чаще всего страдают молодые люди. Взаимосвязь между синдромом Титце и поражением передней грудной стенки спондилоартритами и грудино-ключичным гиперостозом является неопределенной, но некоторые эксперты ставят под сомнение существование синдрома Титце как отдельной нозологии [9].

Синдром Титце встречается редко, и его следует отличать от более диффузных форм миофасциальной боли в груди (костохондрита), при которых при осмотре не обнаруживаются областей локализованного отека. Причина синдрома Титце неизвестна, но у некоторых пациентов были описаны предшествующие инфекции верхних дыхательных путей и чрезмерный кашель. Спонтанное выздоровление при синдроме Титце наступает только у 3–5% пациентов. Без соответствующего лечения заболевание принимает хроническое ремиттирующее течение. При надлежащем противовоспалительном лечении, устранении факторов воздействия процесс в ребрах прекращается, однако произошедшие реберные деформации уже необратимы [10].

Манубрит

Манубрит — редко описываемое состояние, при котором локализованная болезненность обнаруживается непосредственно над телом грудины или вышележащей грудинной мышцей, и пальпация часто вызывает двустороннюю боль. Этот синдром, как правило, самоограничен и с меньшей вероятностью вызывает постоянную боль, чем более диффузный костостернальный синдром. Могут быть заметны рентгенографические изменения или повышенное поглощение при сканировании костей.

Ксифоидит

Ксифоидит (ксифоидалгия, ксифодиния) является еще одним относительно редким синдромом, который характеризуется локализованным дискомфортом и болезненностью в области мечевидного отростка грудины [11]. Симптомы часто усугубляются при употреблении тяжелой пищи или сгибательных либо скручивающих движениях, симптомы также могут быть связаны с возобновлением тяжелой работы или недавним кашлем, что указывает на травматическую причину у некоторых пациентов.

АКРОМИАЛЬНО-КЛЮЧИЧНЫЙ АРТРИТ

Акромиально-ключичный артрит преимущественно возникает после травмы верхнего плечевого пояса. Спустя продолжительное время после травмы реактивное воспаление приводит к дегенерации хряща и появлению деформаций. Артрит акромиально-ключичного сустава проявляется следующими симптомами: местная локальная болезненность у наружного края ключицы; боль при размашистых, широких движениях в плечевом поясе; болезненность при скрещивании рук на груди; прострелы из грудины по ходу руки; изменение формы акромиально-ключичного сочленения.

Грудино-ключичный сустав, фиксирующий верхний плечевой пояс к грудной клетке, редко поражается изолированно от других структур. Чаще наблюдается сочетанная патология, связанная со спортивными или профессиональными перегрузками и травмами. Клинические особенности: боль в верхней части грудной клетки, усиливающаяся при подъеме тяжести, глубоком вдохе; боль при пальпации и крепитация при движении в проекции грудино-ключичного сочленения, проксимальный конец ключицы деформируется, что нередко обнаруживается при визуальном осмотре.

Верхние пары ребер прикрепляются к грудиने посредством реберно-грудинных сочленений, которые также могут подвергаться дегенеративному процессу. **Артрит реберно-грудинных сочленений** имеет следующие проявления: боль в груди при глубоком вдохе; локальная болезненность при пальпации реберно-грудинного сочленения; прострелы по ходу ребер, имитирующие межреберную невралгию; деформация грудины и непосредственно реберно-грудинного сустава.

БОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ ЗАДНЕЙ ГРУДНОЙ СТЕНКИ

Болевые синдромы грудного отдела позвоночника чаще встречаются у работников тяжелого физического труда. Боль в межлопаточной области может сочетаться с болью в передней грудной стенке [2]. Существует несколько причин боли в задней стенке грудной клетки.

Диско-радикулярный конфликт на грудном уровне встречается исключительно редко и связан с деструктивными процессами в грудных позвонках, но его следует учитывать у пациентов с односторонней дерматомной болью и неврологической дефицитарной симптоматикой по радикулярному типу [12].

Дисфункция костoverтебрального сустава — еще одно необычное состояние, вызывающее боль в задней стенке грудной клетки. Пациенты, как правило, испытывают боль, которая усиливается при кашле или глубоком дыхании, и часто проходят обследование на наличие внутрилегочного процесса [13]. При физическом осмотре боль часто воспроизводится при пальпации в области реберно-позвоночных сочленений или непосредственно над пораженным ребром, а локальная гиперальгезия может быть вызвана защемлением кожи. В некоторых случаях в пораженных суставах наблюдаются дегенеративные изменения.

Фасеточный синдром нередко появляется при резких неподготовленных движениях, связанных с вращением туловища, подъеме и ношении тяжестей (чаще именно спереди), длительном фиксированном положении, работе с поднятыми над головой руками. Патогенез синдрома связан с перегрузкой дугоотростчатых (фасеточных) суставов и их блокированием на фоне увеличения нагрузки на сустав и его связочный аппарат. Выраженность боли,

связанной с фасеточным синдромом, может варьировать от легкой до достаточно интенсивной, приводя к обездвиженности в грудном отделе позвоночника. Нередко боль локализуется в межлопаточной области, усиливается при разгибании и уменьшается при сгибании позвоночника и может распространяться на переднюю поверхность грудной клетки. Ниже и выше уровня блокирования сустава довольно часто определяется рефлекторный спазм мышцы, выпрямляющей позвоночник. Боль провоцируется при глубокой пальпации соответствующего дугоотростчатого сустава [14–16]. Во время пальпации пораженного сустава нередко воспроизводится феномен «пружинирования» — кратковременное локальное повышение тонуса паравerteбральных мышц в проекции сустава, ощущаемое пальпаторно как срабатывание сжатой пружины (см. ниже).

Ключевыми для биомеханики грудной клетки являются суставы плечевого пояса — грудино-ключичный и акромиально-ключичный. Поражение этих суставов нередко затрагивает верхние реберно-грудинные сочленения. В настоящее время механизмы развития остеоартрита грудино-ключичного и акромиально-ключичного суставов не изучены до конца. Наблюдаются такие патоморфологические изменения, как: снижение плотности костей, образующих сочленение; дегенеративно-дистрофические изменения внутрисуставного хряща; вялотекущий воспалительный процесс в синовиальной полости.

В ответ на подобные изменения в костной ткани образуются компенсаторные механизмы пролиферации, что способствует образованию костных выростов — остеофитов и нарушению конгруэнтности суставных поверхностей, усугубляющему течение заболевания [17]. Клинически болезнь проявляется в зависимости от вовлечения того или иного сустава, однако имеется общая характеристика симптомов: боль возникает и усиливается при нагрузке и к концу дня; утренняя скованность не характерна и длится недолго; боль беспокоит только в начале движения; имеется ограничение подвижности в том или ином суставе. При нейроортопедическом исследовании на патологию конкретных фасеточных суставов и реберно-поперечных сочленений может указывать тест «пружинирования»: при пальпации пораженного сустава пациент лежит на животе поперек кушетки, руки вдоль туловища, бедра свешиваются вниз — определяется локальная болезненность и ощущается эффект пружины под пальцем по мере усиления давления за счет защитного напряжения паравerteбральных мышц.

Для лечения пациентов с вышеописанными фенотипами скелетно-мышечной боли в грудной клетке ввиду отсутствия РКИ и клинических рекомендаций используется эмпирический подход, основанный на лечении симптомов боли НПВС и мышечного спазма миорелаксантами. Мультидисциплинарный диагностический поиск для исключения угрожающих жизни заболеваний и висцеральной патологии является основой ведения таких больных.

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЬЮ В ГРУДНОМ ОТДЕЛЕ ПОЗВОНОЧНИКА

Приводим собственный опыт применения мультидисциплинарного подхода в лечении пациентов с хронической неспецифической болью в грудном отделе позвоночника. Нами наблюдались 52 пациента с хронической болью в грудном отделе позвоночника в возрасте от 30 до 68 лет

(средний возраст 49 ± 19 лет): 20 (38,5%) мужчин и 32 (61,5%) женщины. Выявление болевого триггера при первичной консультации основывалось на результатах анализа жалоб, анамнеза, исследования неврологического и нейроортопедического статуса. Интенсивность болевого синдрома оценивалась по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ), где 0 баллов — отсутствие боли, а 10 баллов — максимально интенсивная невыносимая боль, степень нарушения жизнедеятельности — по опроснику Освестри и шкале SF-12. Нейроортопедическое тестирование включало стандартный набор тестов, а также дополнительные маневры для воспроизведения боли в грудной стенке, по результатам которых пациентов разделили на группы по предполагаемому источнику ноцицептивной импульсации: фасеточный синдром (ФС), синдром передней грудной клетки (СПГК), миофасциальный болевой синдром (МФБС) и их сочетания.

Выполняются следующие маневры [6]. В грудном отделе позвоночника болезненность при пальпации или усилении боли при движении могут свидетельствовать о скелетно-мышечной причине боли [6]. Движение сочленений ребер с грудными позвонками (костовертбральные суставы) следует оценивать путем измерения расширения грудной клетки. Расширение грудной клетки измеряется на уровне четвертого межреберного промежутка или чуть ниже соска у женщин. Пациенту предписывается сделать максимальный форсированный выдох, за которым следует максимальный вдох. Расширение обычно составляет 5 см или более; расширение менее 2,5 см является ненормальным. У пациентов с подозрением на скелетно-мышечную боль в груди следует пальпировать множественные участки мягких тканей и суставов, особенно у пациентов с распространенной скелетно-мышечной болью в анамнезе и отсутствием признаков заболеваний опорно-двигательного аппарата в целом. При установлении диагноза «фибромиалгия» перечисление определенного количества заранее определенных болезненных точек больше не требуется; вместо этого следует проводить оценку степени распространенности болезненности мягких тканей на основе чувствительности к пальпации в различных областях тела.

Наиболее важной диагностической особенностью при болевых синдромах, вызванных поражением опорно-двигательного аппарата грудной стенки, является болезненность грудной стенки при пальпации, которая последовательно воспроизводит характерный паттерн боли, испытываемой пациентом [6–7, 13]. Это считается диагностически значимым для синдрома грудной стенки. Многие синдромы грудной стенки определяются на основе расположения зон болезненности.

Осмотр ребер и грудной стенки начинается с оценки областей локализованного отека, таких как грудино-ключичные суставы и верхние костохондральные соединения. Затем следует прощупать суставы на обоих концах ключицы (акромиально-ключичные и грудино-ключичные суставы). По ходу грудины по средней линии может быть обнаружена болезненность рядом с грудинной мышцей, межреберными и мечевидными суставами или мечевидным отростком. Кроме того, следует искать болезненность в костохондральных соединениях по обе стороны грудины и над кончиками нижних ребер сбоку. В задней части грудной клетки дисфункция костовертебрального сустава может быть оценена путем пальпации в областях, расположенных сбоку от тел позвонков, или над пораженным ребром.



Рис. 1. Маневр «кукарекающий петух» [19]

В дополнение к прямой пальпации были использованы различные маневры для воспроизведения боли в грудной стенке [18, 19].

Маневр «кукарекающий петух» выполняется, когда врач стоит позади пациента и оказывает тяговое усилие на предплечья, оттягивая их назад и немного выше (рис. 1).

Маневр «горизонтальная тяга рычага» выполняется следующим образом: при горизонтальном сгибании руки она сгибается поперек передней части грудной клетки, при этом применяется устойчивая длительная тяга в горизонтальном направлении (рис. 2).

Как горизонтальное сгибание рук, так и маневр «кукарекающий петух» могут выполняться одновременно с разгибанием или вращением шеи.

Маневр «зацепления», полезный для диагностики «синдрома скользящего ребра», выполняется путем зацепления пальцев за передние реберные края и вытягивания грудной клетки спереди (рис. 3) [20].

Клиническая характеристика пациентов, осмотренных на первичной консультации, представлена в таблице 1.

Остеoarthritis суставов грудного отдела позвоночника (фасеточный сустав / реберно-поперечный сустав) на основании физического осмотра выявлен у 12 (23,07%) пациентов, при этом изолированное поражение фасеточного сустава / реберно-поперечного сустава отмечалось у 6 (11,5%), а сочетанное поражение фасеточного сустава / реберно-поперечного сустава и паравертебральных мышц — у 9 (17,3%). Значимого отличия интенсивности болевого синдрома в этих группах по сравнению с другими группами не наблю-



Рис. 2. Маневр «горизонтальная тяга рычага» [19]

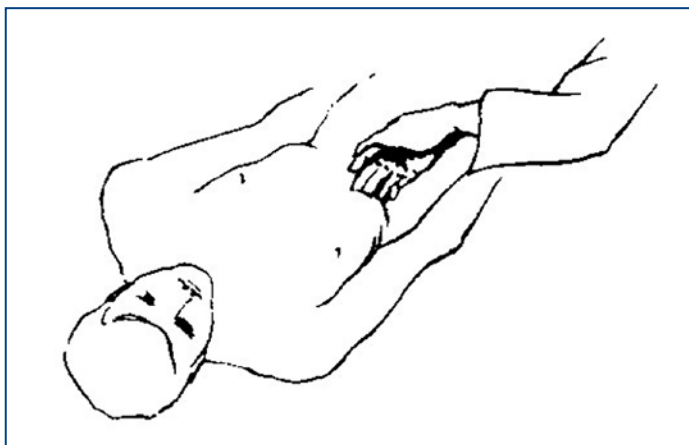


Рис. 3. Маневр «зацепления»

далось — различалась локализация боли и результаты нейроортопедического тестирования. Уточнить источник боли в задней грудной стенке, оценив вклад патологии фасеточного сустава и реберно-поперечных сочленений при физикальном осмотре с помощью нейроортопедических тестов и пальпации, не представляется возможным (для этого необходимо диагностическое введение местного анестетика в область вышеуказанных суставов под рентгенографическим или ультразвуковым контролем), поэтому данную группу пациентов мы объединили условно как ФС, тем более, что механизмы развития и патогенез болевого синдрома при остеоартрите этих суставов схожи, как и лечение данных нозологий.

На повторном визите 13 (25%) пациентов отметили значимое снижение боли (уменьшение до 1–2 баллов по ЦРШ) или ее регресс на фоне принимаемых препаратов, выполнения лечебных упражнений и соблюдения рекомендаций по двигательному режиму. Также 39 (75%) пациентов отметили уменьшение интенсивности болевого синдрома, вместе с тем к выполнению рекомендаций по кинезиотерапии относились негативно в связи с сохранением болевого синдрома. Пациентам этой группы лечение продолжено с применением интервенционной терапии (локального введения местного анестетика в область предполагаемого источника боли). Локальное введение местного анестетика использовано и для достоверной верификации ноцицептивного триггера. Распределение пациентов в зависимости от верифицированного ноцицептивного триггера и оценка клинической картины болевого синдрома представлены в таблице 2.

Таблица 1. Клиническая характеристика 52 пациентов с хронической скелетно-мышечной болью в грудном отделе позвоночника

Предполагаемый ноцицептивный триггер	Общее количество пациентов	Количество пациентов (от общего числа), %	ЦРШ, баллы (среднее \pm CO)
Фасеточный/реберно-поперечный сустав	6	11,5	6,2 \pm 0,99
МФБС	26	50	6,1 \pm 1,12
СПГК: костохондрит / синдром Титце / манубрит/ксифоидит	12	23,1	6,5 \pm 1,10
Сочетание триггеров:			
ФС+МФБС	3	5,7	5,8 \pm 0,95
СПГК+МФБС	2	3,8	5,9 \pm 1,05
СПГК+ФС+МФБС	3	5,7	5,8 \pm 1,10
Всего	52	100	6,06 \pm 1,05

Фасеточный синдром был подтвержден у 8 (20,5%) пациентов, при этом изолированное поражение фасеточного сустава было выявлено у 5 (12,8%) пациентов. Обращает на себя внимание тот факт, что длительность болевого синдрома у пациентов с комбинированным поражением ФС и МФБС была существенно больше (12 \pm 7,76 мес.), чем у пациентов с изолированными ФС (7,0 \pm 3,59 мес.) и МФБС (5,9 \pm 2,17). У 2 (5%) пациентов идентифицировать ноцицептивный триггер с помощью локального введения местного анестетика не удалось.

Пациентам был разъяснен доброкачественный характер и благоприятный прогноз заболевания; смоделирована концепция преодоления боли, включающая рекомендации по восстановлению повседневной активности с избеганием тех поз и движений, которые приводят к усилению боли, избеганием малоподвижного образа жизни; проведено обучение методам кинезиотерапии, эрготерапии, медикаментозной терапии (НПВП, миорелаксанты) в соответствии с международными стандартами оказания помощи пациентам с хронической болью в грудной клетке [21]. Лечение пациенты начинали уже после первого визита, повторный визит проводили на фоне терапии.

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от верифицированного ноцицептивного триггера и оценка клинической картины болевого синдрома

Ноцицептивный триггер	Общее количество пациентов	Количество пациентов (от общего числа), %	Возраст, лет	Средняя длительность боли, мес.	ЦРШ, баллы (среднее \pm CO)
Фасеточный сустав	5	12,8	48 \pm 20	7,0 \pm 3,59	5,9 \pm 1,09
МФБС	17	43,5	47,5 \pm 20,5	7,5 \pm 2,76	5,7 \pm 1,08
СПГК	4	10,2	52,5 \pm 15,5	5,9 \pm 2,17	6,5 \pm 1,25
Сочетание триггеров:					
ФС+МФБС	6	15,3	51,5 \pm 16,5	10,9 \pm 6,82	5,7 \pm 0,99
СПГК+МФБС	3	7,7	55,5 \pm 12,5	12 \pm 7,76	5,7 \pm 0,89
СПГК+ФС+МФБС	2	5,1	56 \pm 12	8,7 \pm 3,37	5,8 \pm 1,23
Триггер не верифицирован	2	5,1	53 \pm 15	19,6 \pm 4,39	6,8 \pm 0,84
Всего	39	100	49 \pm 19	9,0 \pm 5,64	6,0 \pm 1,11

В качестве симптоматической терапии болевого синдрома пациенты с предполагаемым изолированным суставным болевым синдромом принимали НПВП (эторикоксиб 90–120 мг/сут), пациенты с признаками вовлечения мышцы в патологический процесс (МФБС и сочетанием нескольких ноцицептивных триггеров) принимали дополнительно миорелаксанты (tizанидин 4–6 мг/сут, толперизон 150–300 мг/сут, баклофен 15–30 мг/сут).

Повторная оценка боли и нейроортопедического обследования проведена через 2 дня неинвазивного консервативного лечения. Пациентам с сохраняющимся болевым синдромом с целью подтверждения источника болевой импульсации дважды последовательно выполнено введение в область болевого триггера местных анестетиков, различных по длительности действия (прокаина 0,5% 1,0 мл и ропивакаина 0,75% 1,0 мл) с интервалом 2 дня между инъекциями. Визуализация положения инъекционной иглы осуществлялась при помощи УЗ-навигации для фасеточного сустава и миофасциальных триггерных точек (МТТ). Для выявления МТТ проводилось УЗИ мышцы, выпрямляющей позвоночник, с уточнением структуры и экзогенности мышечной ткани, дополнительно использовался режим энергетического доплера для определения зоны отсутствия эхо-сигналов в области болевого триггера.

Оценка интенсивности болевого синдрома по ЦРШ и степени нарушения жизнедеятельности по опроснику Освестри и шкале SF-12 проводилась после каждого лечебно-диагностического введения местного анестетика. Прием ранее назначенной симптоматической медикаментозной терапии продолжался до полного купирования болевого синдрома. На каждом визите с пациентами проводилась обучающая беседа, коррекция неверных представлений об источнике боли, модификация техники кинезиотерапии.

Отдельно показатели боли у пациентов с верифицированным ФС и реберно-поперечным синдромом (РПС) представлены в таблице 3.

Из результатов, приведенных в таблице, следует, что на фоне проводимой симптоматической медикаментозной терапии отмечается уменьшение интенсивности болевого синдрома и снижение степени нарушения жизнедеятельности. Полученный после локальной инъекционной терапии обезболивающий эффект позволил повысить приверженность пациентов рекомендациям, касающимся кинезиотерапии, и расширению объема двигательной активности.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании представлен собственный опыт ведения пациентов со скелетно-мышечной болью в грудном отделе позвоночника, связанной с поражением

ФС и РПС. ФС при нейроортопедическом обследовании был выявлен у 12 (23,07%) пациентов из 52 больных, получавших неинвазивную терапию, и подтвержден с помощью двукратного диагностического введения местного анестетика у 8 (20,5%) пациентов из 39 больных с недостаточным эффектом от двухнедельного курса неинвазивной терапии. Полученные данные свидетельствуют о высокой информативности клинического нейроортопедического обследования и в целом соответствуют результатам зарубежных исследований, согласно которым ФС в качестве источника болевой импульсации наблюдается у 7–33% пациентов с хронической болью в грудной клетке [22, 23]. Диагноз скелетно-мышечной боли в груди чаще ставится женщинам, чем мужчинам [6, 13, 24]. Полученные нами данные указывают на значительную распространенность ФС в структуре хронической боли в грудном отделе позвоночника у женщин зрелого возраста. Обращает на себя внимание клиническая неоднородность ФС в исследованной группе больных. Изолированное поражение фасеточных суставов верифицировано у 6 из 12 пациентов с ФС, а у 9 больных помимо суставного источника боли был выявлен МФБС паравертебральных мышц. У пациентов с сочетанием ФС и МФБС отмечалась большая продолжительность болевого синдрома ($12 \pm 7,76$ мес.), чем у пациентов с изолированным ФС ($7,0 \pm 3,59$ мес.) или изолированным МФБС ($5,9 \pm 2,17$ мес.).

Основным средством купирования боли являются НПВП. Именно на раннем этапе острой и подострой боли при помощи НПВП возможно воздействовать на выработку периферических медиаторов воспаления. В дальнейшем, когда включаются центральные патофизиологические механизмы боли, монотерапия обычными НПВП, не обладающими центральным действием, перестает быть эффективной. Для проявления центрального антиноцицептивного действия необходимо, чтобы НПВП попали в ЦНС из кровотока. Проникновение НПВП в спинной мозг и супраспинальные структуры (процесс, который осуществляется в основном за счет пассивной диффузии) различается у разных препаратов и зависит от степени связывания молекулы НПВП и белков плазмы крови — чем она ниже, тем выше проникновение через гематоэнцефалический барьер. Наивысшая способность к преодолению гематоэнцефалического барьера отмечается у эторикоксиба, что обуславливает его способность подавлять синтез простагландина E2 в ЦНС и оказывать центральное действие при острых и хронических болевых синдромах. Анальгетический эффект эторикоксиба обусловлен не только подавлением синтеза медиаторов воспаления в фасеточных суставах, но также ингибированием центральных механизмов боли, связанных с сенситизацией, что подтверждается достоверным уменьшением периферической и центральной сенси-

Таблица 3. Показатели боли и степени нарушения жизнедеятельности у пациентов с верифицированным ФС и РПС в динамике на фоне лечения эторикоксибом по ЦРШ боли, шкале Освестри и шкале SF-12 (данные представлены в виде среднего \pm СО)

Показатели боли в грудном отделе позвоночника, баллы	Исходно	Через 10 дней приема эторикоксиба	Через 1 мес. приема эторикоксиба
ЦРШ	5,9 \pm 1,09	1,36 \pm 1,24	0,95 \pm 1,11
Шкала Освестри	22,18 \pm 4,88	14,28 \pm 7,17	11,24 \pm 3,50
Шкала SF-12	34,5 \pm 0,5	32,36 \pm 0,42	28,5 \pm 0,5

тизации у пациентов с остеоартритом, принимавших эторикокиб, по сравнению с принимавшими плацебо [25].

Фармакокинетические исследования демонстрируют способность высокоселективного НПВП — эторикокиба проникать через гематоэнцефалический барьер в концентрациях, достаточных для подавления ЦОГ-2 [26]. В 2016 г. опубликованы результаты одного из первых клинических исследований влияния эторикокиба на центральные механизмы возникновения и поддержания боли [18]. Эти находки позволяют рассматривать, в частности, новый дженерик эторикокиба Долококс® как целевой противовоспалительный препарат, воздействующий на периферические и, с высокой долей вероятности, на центральные механизмы хронической боли. Наличие комплексного двойного механизма действия у эторикокиба, возможно, объясняет более высокую анальгетическую активность этого препарата даже в тех случаях, когда другие НПВП при длительном приеме оказывают недостаточное обезболивающее действие [14].

Лечение болевого эпизода НПВП следует начинать как можно раньше, желательно в первые дни появления боли.

Кроме того, раннее воздействие на воспалительные процессы, сопровождающие боль в спине, позволяет предупредить центральную сенситизацию и, соответственно, снизить риск перехода острой боли в хроническую боль. Чрезмерно длительное соблюдение постельного режима может отрицательно сказаться на состоянии межпозвоночных дисков, мышечного каркаса, привести к общей дезадаптации, снижению мотивации на противостояние боли. Важно на ранних этапах контролировать боль, что, безусловно, предполагает использование обезболивающих средств, воздействующих как на периферические, так и на центральные механизмы боли.

В этом аспекте интерес представляет эторикокиб, в первую очередь благодаря особенностям его фармакодинамики. Эторикокиб обладает биодоступностью, приближающейся к 100%, и его пиковая концентрация в крови достигается через 1–3 ч после перорального приема. Известно, что скорость наступления обезболивающего действия лекарственного препарата зависит от нарастания его концентрации в плазме крови. По скорости действия эторикокиб не уступает любым НПВП, используемым для ургентного обезболивания, в том числе и инъекционным формам. Так, на модели острой боли после стоматологических операций было показано, что при пероральном приеме эторикокиба в дозе 120 мг обезболивающий эффект наступает уже через 24 мин [27, 28]. Период полувыведения эторикокиба составляет 22 ч, что позволяет назначать препарат 1 р/сут. Таким образом, после однократного приема стабильное обезболивающее и противовоспалительное действие эторикокиба наступает быстро и сохраняется длительно.

Наибольшее обезболивающее действие эторикокиба по сравнению с другими НПВП подтверждает метаанализ РКИ пероральной анальгетической терапии при остеоартрите, который продемонстрировал достоверно большее снижение боли по шкале WOMAC на фоне приема эторикокиба [14, 26].

Полученные нами данные о большей продолжительности болевого синдрома у пациентов с сочетанием МФБС и ФС позволяют предположить патогенетическую взаимосвязь сочетанного вовлечения в процесс формирования хронического болевого синдрома источников ноцицептив-

ДОЛОКОКС®

Эторикокиб



фасовка №10 и №30 – это необходимое и достаточное количество таблеток в 1 упаковке в случае назначения 10-ти или 30-ти дневного курса эторикокиба

ДОЛОКОКС®

для терапии острой боли
и для длительного лечения
хронической боли²

1. Каратеев АЕ. Терапевтический потенциал эторикокиба в клинической практике. Современная ревматология. 2020;14(1):108–117. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-108-117 «Благоприятный профиль безопасности: лучше переносится в отношении ЖКТ, чем неселективные НПВП. Частота сердечно-сосудистых катастроф не выше, чем при использовании неселективных НПВП (за искл. напроксена)».

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Долококс®, ЛП-006935 «Обеспечивает возможность длительной терапии болевого синдрома» – при хронической боли в нижней части спины до 12 недель приема в дозировке 60 мг.

ООО «Др. Редди'с Лабораторис»: 115035, Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1.

Телефон: +7 495 783 29 01 | www.drreddys.ru | e-mail: inforus@drreddys.com

Информация для медицинских и фармацевтических работников

ной импульсации позвоночного двигательного сегмента и приводящих его в движение паравертебральных мышц.

Многообразие лекарственных и нелекарственных методов лечения и широкий выбор фармацевтических способов купирования боли в ряде случаев не обеспечивают полноценного и долговременного обезболивающего действия при хронической боли в грудном отделе позвоночника. Для успешного персонализированного лечения скелетно-мышечной боли в грудном отделе необходима адекватная диагностика с выявлением преобладающих у больного источников болевой импульсации (триггеров), в том числе с использованием малоинвазивных методов диагностики — локального введения раствора местного анестетика в предполагаемый триггер боли.

Анализ полученных результатов показал, что болевой синдром с течением времени проходит трансформацию (ФС чаще сочетается с МФБС), что указывает на пластичность в работе ноцицептивной системы. Дифференцированный подход в определении источника болевой импульсации помогает быстро уменьшить интенсивность болевого синдрома, повышает у пациентов стимул к выполнению рекомендаций доктора по расширению двигательного режима и модификации образа жизни, значительно повышает физическую активность пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понимание механизма развития хронической боли в грудном отделе позвоночника у конкретного пациента позволяет рекомендовать персонализированную терапию, направленную на устранение не только симптомов, но и первопричины заболевания. Применение эторикоксиба, демонстрирующего анальгетическое действие у больных с остеоартритом, патогенетически оправдано и должно сочетаться с нелекарственными методами лечения хронической боли в грудном отделе позвоночника, связанной с остеоартритом фасеточных суставов и реберно-позвоночных сочленений.

Благодарность

Редакция благодарит компанию ООО «Др. Реддис Лабораторис» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Литература

- Stochkendahl M.J., Christensen H.W. Chest pain in focal musculoskeletal disorders. *Med Clin North Am.* 2010;94(2):259–273. DOI: 10.1016/j.mcna.2010.01.007.
- Mandrekar S., Venkatesan P., Nagaraja R. Prevalence of musculoskeletal chest pain in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Pain.* 2021;21(3):434–444. DOI: 10.1515/sjpain-2020-0168.
- Yelland M., Cayley W.E. Jr., Vach W. An algorithm for the diagnosis and management of chest pain in primary care. *Med Clin North Am.* 2010;94(2):349–374. DOI: 10.1016/j.mcna.2010.01.011.
- Verdon F., Bernard B., Herzig L. et al. Chest wall syndrome in primary care patients: a cohort study. *BMC Fam Pract.* 2007;8:51. DOI: 10.1186/1471-2296-8-51.
- Bösner S., Becker A., Hani M.A. et al. Chest wall syndrome in primary care patients with chest pain: presentation, associated features and diagnosis. *Fam Pract.* 2010;27(4):363–369. DOI: 10.1093/fampra/cm024.
- Zaruba R.A., Wilson E. Impairment based examination and treatment of costochondritis: a case series. *Int J Sports Phys Ther.* 2017;12(3):458–467. PMID: 28593100.
- Cunningham R., Walton M.A., Weber J.E. et al. One-year medical outcomes and emergency department recidivism after emergency department observation for cocaine-associated chest pain. *Ann Emerg Med.* 2009;53(3):310–320. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2008.07.018.
- Roche T., Gardner G., Lewis P. Retrospective observational study of patients who present to Australian rural emergency departments with undifferentiated chest pain. *Aust J Rural Health.* 2014;22(5):229–234. DOI: 10.1111/ajr.12134.
- Кургузов О.П., Соломка Я.А., Кузнецов Н.А. Синдром Титце. *Хирургия.* 1991;9:161–169. [Kurguzov O.P., Solomka Ya.A., Kuznetsov N.A. Titze syndrome. *Surgery.* 1991;9:161–169 (in Russ.)].
- Bjørnsen L.P., Naess-Pley M., Dale J. et al. Description of chest pain patients in a Norwegian emergency department. *Scand Cardiovasc J.* 2019;53(1):28–34. DOI: 10.1080/14017431.2019.1583362.
- Wertli M.M., Dangma T.D., Müller S.E. et al. Non-cardiac chest pain patients in the emergency department: Do physicians have a plan how to diagnose and treat them? A retrospective study. *PLoS One.* 2019;14(2):e0211615. DOI: 10.1371/journal.pone.0211615.
- Verdon F., Herzig L., Burnand B. et al. Chest pain in daily practice: occurrence, causes and management. *Swiss Med Wkly.* 2008;138(23–24):340–347. PMID: 18561039.
- Подчуфарова Е.В. Боль в грудной клетке. *Трудный пациент.* 2003;1(1):4–9. [Podchufarova E.V. Chest pain. *Difficult Patient.* 2003;1(1):4–9 (in Russ.)].
- Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боль в спине. М.: ГЭОТАР-медиа; 2010. [Podchufarova E.V., Yakhno N.N. Back pain. М.: GEOTAR-media; 2010 (in Russ.)].
- Briggs A.M., Smith A.J., Straker L.M., Bragge P. Thoracic spine pain in the general population: prevalence, incidence and associated factors in children, adolescents and adults. A systematic review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2009;10:77. DOI: 10.1186/1471-2474-10-77.
- Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология.* 2016;3(54):247–265. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-247-265. [Nasonov E.L., Yakhno N.N., Karateev A.E. et al. General principles of treatment of musculoskeletal pain: interdisciplinary consensus. *Scientific and practical rheumatology.* 2016;3(54):247–265 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-247-265.
- Epstein S.E., Gerber L.H., Borer J.S. Chest wall syndrome. A common cause of unexplained cardiac pain. *JAMA.* 1979;241(26):2793–2797. DOI: 10.1001/jama.241.26.2793.
- Foley C.M., Sugimoto D., Mooney D.P. et al. Diagnosis and Treatment of Slipping Rib Syndrome. *Clin J Sport Med.* 2019;29(1):18–23. DOI: 10.1097/JSM.0000000000000506.
- Levine P.R., Mascette A.M. Musculoskeletal chest pain in patients with "angina": a prospective study. *South Med J.* 1989;82(5):580–585,591. DOI: 10.1097/00007611-198905000-00010.
- Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.L. et al. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017;166(7):514–530. DOI: 10.7326/M16-2367.
- Perolat R., Kastler A., Nicot B. et al. Facet joint syndrome: from diagnosis to interventional management. *Insights Imaging.* 2018;9(5):773–789. DOI: 10.1007/s13244-018-0638x.
- Datta S., Lee M., Falco F.J. et al. Systematic assessment of diagnostic accuracy and therapeutic utility of lumbar facet joint interventions. *Pain Physician.* 2009;12(2):437–460. PMID: 19305489.
- Hoorweg B.B., Willemsen R.T., Cleef L.E. et al. Frequency of chest pain in primary care, diagnostic tests performed and final diagnoses. *Heart.* 2017;103(21):1727–1732. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-310905.
- Treede R.D. The International Association for the Study of Pain definition of pain: as valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes. *Pain Rep.* 2018;3(2):e643. DOI: 10.1097/PR9.0000000000000643.
- Подчуфарова Е.В. Скелетно-мышечные боли в грудной клетке. *Consilium medicum.* 2006;8(8):17–21. [Podchufarova E.V. Musculoskeletal pain in the chest. *Consilium medicum.* 2006;8(8):17–21 (in Russ.)].
- Pergolizzi J., Ahlbeck K., Aldington D. et al. The chronic pain conundrum: should we CHANGE from relying on past history to assessing prognostic factors? *Curr Med Res Opin.* 2012;28(2):249–256. DOI: 10.1185/03007995.2011.651525.
- Arendt-Nielsen L., Egsgaard L.L., Petersen K.K. Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 Inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain.* 2016;157(8):1634–1644. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000506.
- Jung S.Y., Jang E.J., Nam S.W. et al. Comparative effectiveness of oral pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: A network meta-analysis. *Mod Rheumatol.* 2018;28(6):1021–1028. DOI: 10.1080/14397595.2018.1439694.

Постинсультная артропатия: опыт применения хондропротективной терапии

Д.м.н. Е.А. Антипенко¹, Д.В. Седышев², А.А. Сорокина²

¹ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород

²ГБУЗ НО НОКБ им. Н.А. Семашко, Нижний Новгород

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность применения препарата АМБЕНЕ® БИО в составе комплексной реабилитации при постинсультной болевой артропатии плечевого сустава.

Материал и методы: наблюдалось 52 пациента в раннем периоде ишемического инсульта с болевой артропатией плечевого сустава. Все пациенты получали комплекс реабилитационных мероприятий, осуществлявшихся мультидисциплинарной реабилитационной командой и включавших позиционирование, кинезиотерапию, физиотерапию, эрготерапию. Всем пациентам проводили базовую терапию, направленную на вторичную профилактику инсульта. Нестероидные противовоспалительные препараты на данном этапе реабилитации не могли быть применены в связи с наличием противопоказаний. В основной группе (n=30) пациенты дополнительно получали АМБЕНЕ® БИО внутримышечно через день 10 раз. Оценивали выраженность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале, амплитуду движений в плечевом суставе, достижение реабилитационных целей на 7, 14 и 21-й день наблюдения в обеих группах.

Результаты исследования: статистически значимое расширение объема пассивных движений в плечевом суставе отмечено в основной группе и группе сравнения начиная с 7-го дня наблюдения в отношении отведения и начиная с 14-го дня в отношении сгибания и разгибания в плечевом суставе, однако нарастание положительной динамики было более выражено в основной группе. Расширение объема пассивных движений в плечевом суставе в свою очередь приводило к повышению реабилитационного потенциала, что позволило достигать поставленных реабилитационных целей, связанных с самообслуживанием пациентов.

Заключение: добавление препарата АМБЕНЕ® БИО в реабилитационный комплекс при постинсультной артропатии плечевого сустава способствует уменьшению болевого синдрома, расширению объема пассивных движений и повышению эффективности реабилитации у данного контингента больных.

Ключевые слова: постинсультная артропатия, синдром болевого плеча, хондропротективная терапия, постинсультная реабилитация.

Для цитирования: Антипенко Е.А., Седышев Д.В., Сорокина А.А. Постинсультная артропатия: опыт применения хондропротективной терапии. РМЖ. 2022;3:51–54.

ABSTRACT

Post-stroke arthropathy: therapy experience using chondroprotective agents

E.A. Antipenko¹, D.V. Sedyshev², A.A. Sorokina²

¹Volga Research Medical University, Nizhny Novgorod

²Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A.Semashko, Nizhny Novgorod

Aim: to evaluate the efficacy of AMBENE®BIO use as part of complex rehabilitation of painful shoulder joint in post-stroke arthropathy.

Patients and Methods: 52 patients with painful arthropathy of the shoulder joint were included in the follow-up in the early period of ischemic stroke. All patients received a complex of rehabilitation actions conducted by a multidisciplinary rehabilitation team, including positioning, kinesiotherapy, physiotherapy, and occupational therapy. Adding that, they underwent basic therapy aimed at secondary prevention of stroke. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs could not be used at this rehabilitation stage due to the contraindications. The main group (n=30) additionally received AMBENE®BIO intramuscularly 10 times a day. The following parameters in the main group and the comparison group were evaluated: severity of pain syndrome by using a visual analog scale (VAS), the movement amplitude in the shoulder joint, and the achievement of rehabilitation goals on days 7, 14, and 21 of follow-up.

Results: statistically significant expansion of the passive range of motion in the shoulder joint was observed in both groups starting from day 7 of follow-up concerning shoulder abduction, and starting from day 14 concerning shoulder flexion and extension. However, the increase in positive tendency was more definite in the main group. The expansion of the passive range of motion in the shoulder joint led to an increase in the rehabilitation potential of patients. Thus, it allowed to achieve the specified rehabilitation goals related to the patient self-care.

Conclusion: the inclusion of AMBENE®BIO in the rehabilitation complex in post-stroke arthropathy of the shoulder joint helps to reduce pain, expand the passive range of motion and increase the rehabilitation efficacy in this patient cohort.

Keywords: post-stroke arthropathy, painful shoulder syndrome, therapy with chondroprotective agents, post-stroke rehabilitation.

For citation: Antipenko E.A., Sedyshev D.V., Sorokina A.A. Post-stroke arthropathy: therapy experience using chondroprotective agents. RMJ. 2022;3:51–54.

ВВЕДЕНИЕ

Болевые синдромы являются одним из существенных факторов, затрудняющих проведение реабилитационных мероприятий после инсульта. Среди них значитель-

ное место занимают постинсультные артропатии, встречающиеся у 20–40% пациентов [1]. Столь широкий разброс данных о частоте встречаемости постинсультных артропатий связан во многом с трудностями выявления и оценки

синдрома болевого плеча и других болевых артропатий у пациентов с нарушениями речи, когнитивными расстройствами, алекситимией. Выявление и оценка болевой артропатии после инсульта требуют анализа поведенческих и соматических реакций вследствие речевых и когнитивных нарушений [2, 3]. Как правило, постинсультные артропатии формируются уже в раннем восстановительном периоде и при отсутствии лечения существенно прогрессируют с течением времени, ухудшая реабилитационный прогноз [4]. В 15% наблюдений у пациентов с постинсультными гемипарезами отмечается поражение и других суставов, помимо плечевых, достаточно часто выявляется артропатия пальцев рук, лучезапястных и локтевых суставов, суставов паретичной нижней конечности [5]. Развитие артропатий способствует быстрому образованию контрактур, резко снижая реабилитационный потенциал. Безусловно, наличие боли в суставах пораженной конечности резко ограничивает возможности физической реабилитации, что находит отражение в Международной классификации функционирования (МКФ). Так, «ощущение боли» — «B280» в МКФ — один из ключевых критериев нарушения функционирования у пациентов, перенесших инсульт.

По нашим данным, синдром боли в плечевом суставе встречается у 43% пациентов, перенесших инсульт, и существенно снижает скорость и эффективность восстановления функций. В лечении постинсультной артропатии применяются НПВП, витамины группы В, глюкокортикостероиды, в том числе их локальное введение, местные анестетики, симптоматические лекарственные средства замедленного действия — хондропротекторы, физические методы воздействия [6, 7]. Однако общепринятые подходы к ведению пациентов с поражениями суставов в случае постинсультной артропатии имеют ряд ограничений. В частности, использование глюкокортикостероидов нежелательно при сахарном диабете, артериальной гипертензии. Имеются ограничения к применению терапии НПВП у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском или риском поражения желудочно-кишечного тракта. Крайне нежелательно совместное применение антикоагулянтов и НПВП [8, 9]. Между тем симптоматические лекарственные средства замедленного действия (SYmptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis, SYSADOA) в настоящее время рассматриваются и как адъювантные (ЦОГ-независимые) анальгетики, и как препараты, обладающие собственным обезболивающим и противовоспалительным действием [10]. Еще важными преимуществами препаратов SYSADOA являются малое количество нежелательных реакций и высокая безопасность, в том числе при совместном применении с другими лекарственными средствами [11]. К препаратам класса SYSADOA относится АМБЕНЕ® БИО — инъекционный хондропротектор с уникальным составом, производимый по современной технологии биоэкстракции. Использование этой технологии позволяет получить:

- ♦ экстракт с определенным количеством действующего вещества (100 мг/мл), что обеспечивает предсказуемые результаты терапии;
- ♦ раствор высокой чистоты (за счет инновационной системы нанофильтрации), что способствует хорошей переносимости;
- ♦ низкий молекулярный вес пептидов, входящих в состав АМБЕНЕ® БИО, что повышает возможности точечной доставки экстракта к пораженным суставам;

♦ раствор с определенным pH (5–7), что обеспечивает антигиалуронидазную активность и противовоспалительное действие препарата [12].

Цель исследования: оценить эффективность применения АМБЕНЕ® БИО в составе комплексной реабилитации при постинсультной болевой артропатии плечевого сустава.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе ГБУЗ НО НОКБ им. Н.А. Семашко мы наблюдали 52 пациента (23 женщины, 29 мужчин) в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. Средний возраст пациентов составил 56 (38; 76) лет. У 80% пациентов определялся атеротромботический подтип инсульта, у 10% — лакунарный, у 10% — неуточненный вариант. Состояние пациентов соответствовало по Шкале реабилитационной маршрутизации 4 баллам. Для оценки структурных изменений сустава и околосуставных тканей проводилась рентгенография плечевого сустава, по показаниям — ультразвуковое исследование.

Для оценки выраженности болевого синдрома использовали 10-балльную визуальную аналоговую шкалу (ВАШ). Амплитуда движений в плечевом суставе измерялась при пассивном сгибании, разгибании и отведении с помощью угломера (гониометра) в градусах. Интенсивность болевого синдрома и ограничение объема движений в плечевом суставе определяли на 1, 7, 14 и 21-й день наблюдения, что соответствовало плановым осмотрам мультидисциплинарной реабилитационной командой. Также оценивали степень достижения краткосрочных реабилитационных целей с помощью Шкалы достижения целей (Goal Attainment Scaling, GAS) от -2 до +2.

У всех наблюдавшихся пациентов имелись боли в плечевом суставе, не позволявшие в полном объеме проводить кинезиотерапию и эрготерапию. Выраженность болевого синдрома по ВАШ колебалась от 7 до 10 баллов (средний балл — 8,3 (6; 9)), боль беспокоила преимущественно при движениях в плечевом суставе, даже минимальных. Следует отметить, что наличие когнитивных нарушений, речевых расстройств и алекситимии существенно затрудняло выявление болевого синдрома как дополнительной причины ограничения движений в плечевом суставе и требовало целенаправленного обследования для выявления и оценки боли. Для этого анализировали поведенческие, психомоторные и психосоциальные реакции, использовали поведенческую шкалу боли DOLOPLUS-2.

Вследствие болевого синдрома имелось существенное ограничение объема движений в плечевом суставе. Так, пассивное сгибание составляло в среднем не более 115 градусов (среднее значение — 98 (84; 123)), пассивное разгибание — не более 20 градусов (среднее значение — 12 (8; 16)), пассивное отведение — не более 60 градусов (среднее значение — 35 (15; 48)). При проведении рентгенографии и ультразвукового исследования плечевого сустава наиболее частыми находками были: расширение полости плечевого сустава (84% наблюдений), очаговый остеопороз головки плечевой кости (73%), выпот в полости сустава (64%). Все пациенты получали комплекс реабилитационных мероприятий, осуществлявшихся мультидисциплинарной реабилитационной командой и включавших позиционирование, кинезиотерапию, физиотерапию, эрготерапию.

Все пациенты получали базовую терапию, направленную на вторичную профилактику инсульта. НПВП на данном этапе реабилитации не могли быть применены в связи с наличием противопоказаний. У 24% пациентов ранее проводились периартикулярные блокады с местным анестетиком (2% лидокаин) с кратковременным эффектом. Из 52 пациентов 30 пациентам (основная группа) дополнительно проводилась хондропротективная терапия — инъекции препарата АМБЕНЕ® БИО по 2 мл через день на протяжении 20 дней, всего было сделано 10 инъекций, при этом в 1-й и 5-й день препарат вводился периартикулярно. Оценивали выраженность болевого синдрома по ВАШ от 0 до 10 баллов и объем движений в плечевом суставе на 1, 7, 14 и 21-й день. Также анализировали эффективность достижения краткосрочных целей реабилитации по GAS на 7, 14, 21-й день. Временные точки оценки эффективности были выбраны в соответствии с графиком обсуждений мультидисциплинарной реабилитационной командой.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы SPSS 19. При отличии распределения от нормального данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25-й; 75-й процентиля).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основная группа и группа сравнения были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести заболевания, степени нарушения функционирования. На рисунке представлены данные о динамике болевого синдрома в основной группе, получавшей АМБЕНЕ® БИО (30 пациентов), и в группе сравнения (22 пациента). Исходные показатели ВАШ не различались в сравниваемых группах. Однако начиная с 14-го дня отмечена достоверно большая эффективность в отношении уменьшения болевого синдрома в группе пациентов, получавших в составе комплексной реабилитации хондропротектор АМБЕНЕ® БИО.

Поскольку имелась непосредственная связь болевого синдрома с движением, закономерно отмечалось расширение объема пассивных движений в плечевом суставе в обеих группах на фоне проводимых реабилитационных мероприятий. В таблице представлена динамика показателей амплитуды пассивных движений в плечевом суставе в основной группе и группе сравнения. Статистически значимое расширение объема пассивных движений в плечевом суставе отмечено в обеих группах начиная

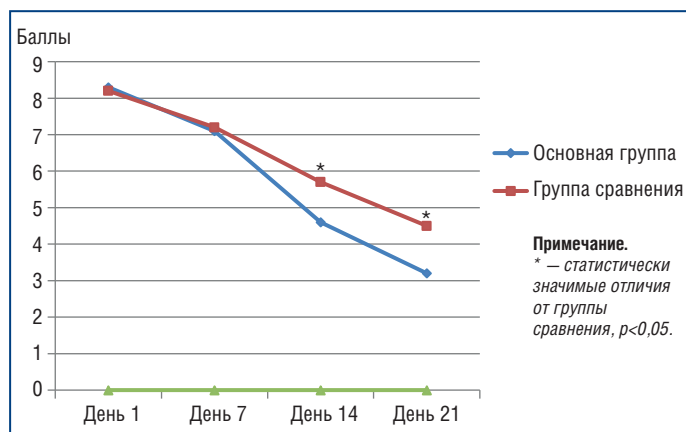


Рисунок. Динамика болевого синдрома по ВАШ в сравниваемых группах

с 7-го дня наблюдения в отношении отведения и начиная с 14-го дня в отношении сгибания и разгибания в плечевом суставе, однако нарастание положительной динамики было более выражено в основной группе (см. таблицу). Расширение объема пассивных движений в плечевом суставе в свою очередь приводило к повышению реабилитационного потенциала, что позволило достигать поставленных реабилитационных целей, связанных с самообслуживанием пациентов.

Так, при восстановлении амплитуды отведения в плечевом суставе становилось возможным надевание рубашки/халата/футболки с помощью здоровой руки. Восстановление амплитуды даже пассивных сгибательных и разгибательных движений в плече позволяло использовать пораженную конечность при выполнении гигиенических процедур, при перемещении в ходунках и пользовании другими вспомогательными средствами передвижения.

При оценке по GAS отмечено, что удалось достигнуть вышеуказанных целей к 21-му дню реабилитационной программы в 83% случаев в основной группе и в 80% — в группе сравнения. Безусловно, при достижении комплексной реабилитационной цели следует учитывать не только болевой синдром и ограничение объема движений, но и когнитивные, эмоциональные нарушения, выраженность спастичности, мотивацию пациента и другие факторы. Тем не менее в ряде случаев ограничение объема движений было ключевым моментом, ограничивающим восстановление самообслуживания, что отражалось в заключении совещания мультидисциплинарной реабилитационной команды.

Таблица. Динамика амплитуды пассивных движений в плечевом суставе в сравниваемых группах

Амплитуда пассивных движений в градусах	1-й день		7-й день		14-й день		21-й день		Норма
	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=22)	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=22)	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=22)	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=22)	
Сгибание	96 (80; 126)	99 (85; 128)	106 (92; 129)	108 (95; 134)	139 (115; 150)**	120 (110; 134)†	165 (147; 168)**	142 (123; 164)†	180
Разгибание	11 (7; 16)	12 (6; 19)	17 (8; 27)	21 (15; 27)	32 (25; 38)**	27 (22; 31)†	38 (33; 40)**	33 (28; 40)†	40
Отведение	34 (13; 46)	35 (12; 48)	65 (49; 78)†	63 (45; 80)†	145 (123; 165)†	132 (113; 143)†	167 (158; 174)**	149 (140; 162)†	180

Примечание. † — статистически значимые различия по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$), * — статистически значимые различия по сравнению с группой сравнения ($p < 0,05$).

Эффективному снижению боли способствовал современный инъекционный хондропротектор последнего поколения АМБЕНЕ® БИО, действие которого обусловлено синергией 4 компонентов. Помимо хондроитина сульфата в его состав входят 15 аминокислот, пептиды, микро- и макроэлементы. Благодаря комплексному составу АМБЕНЕ® БИО хрящевая ткань получает дополнительный субстрат для синтеза новых структурных единиц, что очень важно для увеличения эффективности терапии. Благодаря своему уникальному составу и синергичности 4 компонентов АМБЕНЕ® БИО оказывает патогенетическое влияние в пораженных суставах и не только облегчает боль и восстанавливает нарушенное функционирование, но и способствует снятию воспаления, прекращению дегградации хряща и восстановлению хрящевой ткани [13].

Одним из преимуществ АМБЕНЕ® БИО является современная технология производства — биоэкстракция, которая позволяет получать препарат с определенным количеством действующего вещества (100 мг/мл), полностью очищенный от примесей, с определенным размером пептидов и точным рН. Именно благодаря этой технологии АМБЕНЕ® БИО обладает высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности. Зарегистрированная схема применения является удобной, поскольку короткий курс из 10 инъекций позволяет обеспечить длительный эффект — до 6 мес. [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Постинсультные артропатии являются фактором, затрудняющим проведение реабилитационных мероприятий. Купирование синдрома болевого плеча, как правило, требует дополнительной медикаментозной коррекции. Препараты хондропротективного ряда следует включать в комплекс медикаментозной поддержки во время проведения реабилитационных мероприятий. Они приобретают особую значимость как препараты патогенетической терапии и адъювантные анальгетики, особенно у пациентов, перенесших инсульт, поскольку в этих случаях часто ограничено применение нестероидных противовоспалительных препаратов и локальное введение стероидных гормонов. Немаловажное значение имеет парентеральный (внутримышечный) способ введения и курсовое применение препарата, что позволяет уменьшить полипрагмазию у коморбидных пациентов.

Наш опыт показывает, что включение препарата АМБЕНЕ® БИО в комплекс реабилитации при постинсультной артропатии плечевого сустава способствует уменьшению болевого синдрома, расширению объема пассивных движений и повышению эффективности реабилитации у данного контингента больных.

Источник финансирования

Исследование проведено при поддержке ООО «ПРОМОМЕД ДМ».

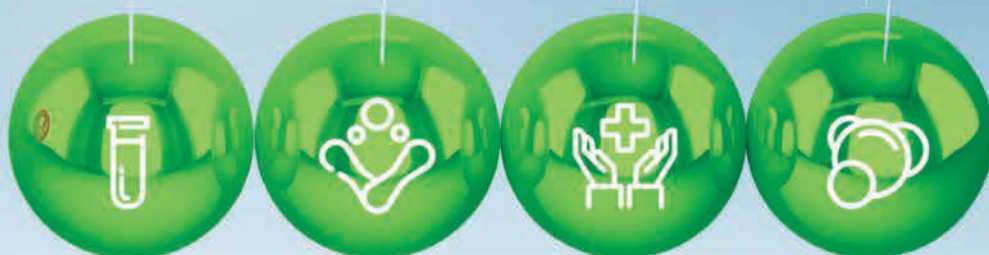
Литература

1. Никифоров А.С., Мендель О.И. Болевой синдром в плечелопаточной области: современные подходы к диагностике и лечению. РМЖ. 2008;12:1700–1704. [Nikiforov A.S., Mendel' O.I. Pain syndrome in the humeroscapular region: modern approaches to diagnosis and treatment. RMJ. 2008;12:1700–1704 (in Russ.).]
2. Ансаров Х.Ш. Оценка существующих методов диагностики болевых синдромов у пациентов, перенесших ОНМК, применяемых в реальной практике. Российский журнал боли. 2014;42(1):100. [Ansarov Kh. Sh. Evaluation of existing methods for diagnosing pain syndromes in patients with stroke, used in real practice. Rossiyskiy zhurnal boli. 2014;42(1):100 (in Russ.).]
3. Юнгехюльзинг Г.Я., Эндрес М. Осложнения и последствия инсультов. М.: МЕДпресс-информ; 2017. [Yungekhyul'zing G.Ya., Endres M. Complications and consequences of strokes. M.: MEDpress-inform; 2017 (in Russ.).]
4. Теленков А.А., Кадыков А.С., Вуйцик Н.Б. и др. Постинсультные артропатии: феноменология, структурные изменения суставов. Альманах клинической медицины. 2015;39:39–44. [Telenkov A.A., Kadykov A.S., Vuytsik N.B. et al. Post-stroke arthropathies: phenomenology and structural joint abnormalities. Almanac of clinical medicine. 2015;39:39–44 (in Russ.).]
5. Ансаров Х.Ш., Курушина О.В., Барулин А.Е. и др. Постинсультные артропатии, клиника, особенности лечения. Лекарственный вестник. 2017;11(1(65):28–31. [Ansarov Kh.Sh., Kurushina O.V., Barulin A.Ye. et al. Post-stroke arthropathies, clinic, treatment features. Lekarstvennyy vestnik. 2017;11(1(65):28–31 (in Russ.).]
6. Skedros J.G., Hunt K.J., Pitts T.C. Variations in corticosteroid/anesthetic injections for painful shoulder conditions: comparisons among orthopaedic surgeons, rheumatologists, and physical medicine and primary-care physicians. BMC Musculoskelet Disord. 2007;8:63. DOI: 10.1186/1471-2474-8-63.
7. Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Малоинвазивная терапия (блокады) в неврологии. М.: МедПресс-информ; 2016. [Zhivolupov S.A., Samartsev I.N. Minimally invasive therapy (blockade) in neurology. M.: MedPress-inform; 2016 (in Russ.).]
8. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56(прил.1):1–29. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T. et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. Rheumatology Science and Practice. 2018;56(Suppl. 1):1–29 (in Russ.).]
9. Клинические рекомендации. Остеоартроз. 2016. [Clinical guidelines. Osteoarthritis. 2016 (in Russ.).]
10. Данилов А.Б., Григоренко Н.В. Антиноцицептивный эффект хондропротекторов — миф или реальность? Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;115(9):84–89. [Danilov A.B., Grigorenko N.V. An antinociceptive effect of chondroprotectors: a myth or a reality. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2015;115(9):84–89 (in Russ.).] DOI: 10.17116/jnevro20151159184-89.
11. Майко О.Ю. Фармакоэкономические аспекты применения хондроитина сульфата у больных остеоартрозом в амбулаторных условиях. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2020;3–4:72–77. [Maiko O.Yu. Pharmacoeconomic aspects of using chondroitin sulfate in the outpatient treatment of patients with osteoarthritis. Problemy standartizatsii v zdravookhraneni. 2020;3–4:72–77 (in Russ.).] DOI: 10.26347/1607-2502202003-04072-077.
12. Нормативная документация: Фармакопейная статья на субстанцию-жидкость «Биоактивный экстракт из мелкой морской рыбы». [Normative documentation: Pharmacopoeia article for the substance-liquid "Bioactive extract from small sea fish" (in Russ.).]
13. Меньшикова И.В., Сороцкая В.И. Лечение остеоартроза крупных и мелких суставов с использованием инъекционного хондропротектора комплексного действия. Лечащий врач. 2021;4(24):66–71. [Menshikova I.V., Sorotskaya V.N. Treatment of osteoarthritis of large and small joints using an injectable complex action chondroprotector. Lechaschy vrach. 2021;4(24):66–71 (in Russ.).] DOI: 10.51793/OS.2021.14.17.012.
14. Медицинский дуэт: остеоартрит и остеохондроз — консенсус невролога и ревматолога. Эффективная фармакотерапия. 2020;3:44–48. [Medical duet: osteoarthritis and osteochondrosis — the consensus of a neurologist and a rheumatologist. Effektivnaya farmakoterapiya. 2020;3:44–48 (in Russ.).]

РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

АМБЕНЕ®БИО

БЫСТРЫЙ ЗАПУСК ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ



КОРОТКИЙ КУРС 10 ИНЪЕКЦИЙ¹

ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ 6 МЕСЯЦЕВ БЕЗ БОЛИ²



ПРЕДСКАЗУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ
РАСТВОР С ТОЧНЫМ КОЛИЧЕСТВОМ
ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА (100 МГ В 1 МЛ)¹



ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ
ЗА СЧЕТ ПОЛНОСТЬЮ ОЧИЩЕННОГО
ОТ ПРИМЕСЕЙ СОСТАВА²



**СИНЕРГИЯ ЧЕТЫРЕХ КОМПОНЕНТОВ
ДЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ДЕЙСТВИЯ –**
УМЕНЬШЕНИЕ БОЛИ, УЛУЧШЕНИЕ
ФУНКЦИЙ СУСТАВОВ, ЗАМЕДЛЕНИЕ
РАЗВИТИЯ ОСТЕОАРТРИТА²



ЛУЧШЕ ДОСТУП К ПОРАЖЕННОЙ ТКАНИ
ПЕПТИДЫ НЕБОЛЬШОГО МОЛЕКУЛЯРНОГО
ВЕСА (300-600 ДА)²

Препарат АМБЕНЕ®БИО, ЛП-004183, дата регистрационного удостоверения 19.08.2020.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата АМБЕНЕ®БИО. Для способа применения: по 2 мл через день, курс лечения составляет 10 инъекций по 1 инъекции через день в течение 20 дней.
2. Данилов А.Б., Лиля А.М., Феклистов А.Ю. Два взгляда на проблему остеоартрита и остеохондроза: сравнение подходов к терапии (пострелиз). РМЖ. 2021;7:74-78.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ



ООО ПРОМОМЕД ДМ
129090 Москва, Проспект Мира, 13, стр. 1, офис 106
тел. +7 (495) 640-25-28 www.promo-med.ru

Реклама

Социально-эпидемиологические особенности чесотки у геронтологических больных

Д.м.н. М.М. Тлиш, к.м.н. Т.Г. Кузнецова, к.м.н. Ж.Ю. Наатыж, к.м.н. Е.В. Ерохина

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар

РЕЗЮМЕ

Одна из приоритетных задач современного здравоохранения — повышение качества и доступности медико-профилактической и реабилитационной помощи лицам пожилого и старческого возраста. Ограничение в самообслуживании, снижение мобильности, частая сочетанная хроническая патология, социально-экономическая неустойчивость являются значимыми медико-социальными факторами, предрасполагающими к возникновению и распространению паразитарных кожных заболеваний в этих возрастных группах. Снижение репарации эпидермального барьера, дисфункции иммунной системы, нейродегенеративные расстройства, связанные с возрастными изменениями, обуславливают атипичное и тяжелое течение заразных дерматозов, особенно на фоне других соматических заболеваний, в результате чего развивается синдром взаимногоотягощения. В статье представлено описание эпидемиологического очага чесотки у геронтологических больных, изложены результаты эпидемиологического расследования, определены основные аспекты распространения и особенности ее течения у данной группы пациентов. Так как в настоящее время чесотка сохраняет высокую распространенность, представленный в статье анализ эпидемиологического очага и выделенные нами направления в совершенствовании системы медико-социальной помощи лицам пожилого и старческого возраста имеют практический интерес не только для врачей-дерматологов, геронтологов, но и для врачей смежных специальностей.

Ключевые слова: чесотка, эпидемиологический очаг, геронтологические больные, междисциплинарный подход.

Для цитирования: Тлиш М.М., Кузнецова Т.Г., Наатыж Ж.Ю., Ерохина Е.В. Социально-эпидемиологические особенности чесотки у геронтологических больных. РМЖ. 2022;3:55–58.

ABSTRACT

Social epidemiological pattern of scabies in gerontological patients

M.M. Tlish, T.G. Kuznetsova, Zh.Yu. Naatyzh, E.V. Erokhina

Kuban State Medical University, Krasnodar

Improving the quality and accessibility of preventive and rehabilitation care for elderly and senile patients is one of the primary goals of today's healthcare. Limited self-care and mobility, multiple comorbidities, and social-economic volatility are relevant medical social factors predisposing to parasitic skin diseases in these age groups. In addition, age-related reduction in epidermal barrier reparation, immune dysfunction, and neurodegenerative disorders account for an atypical and severe course of infectious dermatoses, particularly in other somatic diseases. As a result, somatic comorbidities and dermatoses aggravate each other. This paper describes a scabies nidus in gerontological patients, addresses the epidemiological investigation results, and discusses significant aspects of scabies dissemination and course in these patients. Since scabies is currently a high-prevalent condition, the analysis of epidemiological locus and the areas of improving medical social care in elderly and senile patients are relevant for dermatology, gerontology, and related disciplines

Keywords: scabies, epidemiological focus, gerontological patients, interdisciplinary approach, medical social care, health care quality.

For citation: Tlish M.M., Kuznetsova T.G., Naatyzh Zh.Yu., Erokhina E.V. Social epidemiological pattern of scabies in gerontological patients. RMJ. 2022;3:55–58.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из важных направлений обеспечения защищенности лиц пожилого и старческого возраста является оказание им медико-социальной и психологической помощи, медико-профилактического и реабилитационного обслуживания [1, 2].

Еще в 2017 г. ВОЗ обратила внимание мирового сообщества на неготовность международной системы охраны здоровья ответить на потребность людей старшего возраста и призвала улучшить координацию усилий между врачами разного профиля в оказании медицинской помощи [3, 4]. Особого внимания и содействия требуют семьи, в которых один престарелый член семьи ухаживает за другим неспособным или частично неспособным к самообслуживанию [1].

Структура заболеваний, в том числе кожных, изменяется с возрастом. Так, установлено увеличение первичной заболеваемости дерматозами людей старше 70 лет [5]. Снижение репарации эпидермального барьера, дисфункция иммунной системы, нейродегенеративные расстройства, происходящие с возрастом, изменяют особенности течения дерматозов, особенно на фоне других хронических заболеваний, в результате чего развивается синдром взаимногоотягощения [6]. Кожные заболевания у людей пожилого возраста — одна из важных проблем не только геронтологии и дерматологии, но и смежных специальностей. Дифференцированный подход к вопросам физиологического и патологического старения кожи у лиц пожилого и старческого возраста, анализ взаимосвязи соматических заболеваний и заболеваний кожи, индивидуальный подход

к терапии, соответствующий возрастным особенностям кожи пациентов, — залог высокого качества оказания медицинской помощи [7].

Одним из кожных заболеваний, которое регистрируется у лиц всех возрастных и социальных групп населения, является чесотка [8]. Противоречивые эпидемиологические данные в отношении чесотки и сложности ее диагностики диктуют необходимость усовершенствования комплекса лечебно-профилактических и противоэпидемических мероприятий, проводимых как дерматологической службой, так и общесоматической сетью медицинских учреждений [9, 10].

С учетом вышесказанного хотим привести анализ эпидемиологического очага чесотки у геронтологических больных.

СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Пациент М.С.Ю., 88 лет, был госпитализирован на лечение в ГБУЗ ККВД МЗ КК и консультирован на кафедре дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России в феврале 2020 г. На момент поступления предъявлял жалобы на наличие высыпаний на коже волосистой части головы, туловища, конечностей, постоянный интенсивный зуд в течение всего дня и ночи, сухость и чувство стянутости кожи, нарушение сна. При поступлении пациент замкнут, подавлен, плохо слышит, на вопросы отвечает неохотно. Соматически не обследован. Болен около 3 мес. Самостоятельно не лечился, за медицинской помощью не обращался, был доставлен в стационар сыном.

Кожный патологический процесс носил распространенный, симметричный характер. Высыпания располагались на коже волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей.

На коже волосистой части головы, ушных раковин, заушных складок располагались множественные островоспалительного характера экскориированные папулы, геморрагические корочки. На коже задней поверхности шеи, туловища (груди, живота, спины), области лобка и полового члена, ягодиц, конечностей определялись множественные нуммулярные очаги с четкими границами

красновато-синюшного цвета, покрытые серозно-гнойнными корочками. Вокруг очагов визуализировались рассеянно расположенные экскориированные лихеноидные папулы, геморрагические корочки, некоторые имели тенденцию к попарному расположению (рис. 1А). На коже локтей определялся симптом Григорьева. На коже предплечий, голеней с переходом на тыльную поверхность стоп локализовались обширные очаги легкой инфильтрации и застойной эритемы с наслоениями серозных, а местами серозно-гноинных корок (рис. 1В, 1С). На коже лучезапястных суставов, тыльной и ладонной поверхности кистей, межпальцевых складок кистей и стоп, соприкасающихся поверхностей пальцев располагались парные папулосквамозные элементы, геморрагические корочки. На коже ладонной поверхности кистей были видны чесоточные ходы. Определялся диагностический симптом Сезари (рис. 1D). Кожные покровы, свободные от основного патологического процесса, истончены, с выраженными признаками ксероза.

Проведено микроскопическое исследование нативного препарата (соскоб с очагов на коже туловища и верхних конечностей на чесоточного клеща): обнаружен чесоточный клещ.

С учетом клинико-анамнестических и лабораторных данных был установлен окончательный клинический диагноз: «Чесотка, осложненная микробной экземей».

Из анамнеза жизни установлено, что больной М.С.Ю. проживал совместно с женой М.Т.П., 82 лет. Условия проживания удовлетворительные. Со слов сына пациента, накануне госпитализации отца в стационарное отделение ГБУЗ ККВД МЗ КК мать была помещена в частный пансионат для пожилых людей, так как с диагнозом «болезнь Паркинсона» осуществлять за собой уход не могла, а он проживает в другом городе и к родителям приезжает редко.

Согласно отраслевому стандарту «Протокол ведения больных. Чесотка», утвержденному Министерством здравоохранения Российской Федерации приказом №162 от 24.04.2003, были осмотрены все контактные лица.

Сын М.Р.С.: диагноз «здоров». Рекомендована однократная профилактическая обработка противочесоточным препаратом.



Рис. 1. Внешний вид пациента М.С.Ю. 88 лет.

Единично и попарно расположенные лихеноидные папулы и геморрагические корочки на коже туловища и верхних конечностей (А); инфильтрированные эритематозные очаги с наслоениями серозных, серозно-геморрагических и серозно-гноинных корок на коже предплечий (В) и голеней с переходом на тыльную поверхность стоп (С); чесоточные ходы на коже ладонной поверхности кистей (D)

Жена М.Т.П.: консультирована врачом-дерматологом. На момент осмотра кожный патологический процесс имел распространенный, симметричный характер. Располагался на коже туловища (груди, молочных желез, спины), ягодиц, конечностей. В указанных локализациях располагались множественные островоспалительные эксорирированные папулы, линейные эксориации. Отмечалась тенденция к попарному расположению элементов (рис. 2).

Проведено микроскопическое исследование нативного препарата (соскоб с очагов на коже туловища на чесоточного клеща): обнаружен чесоточный клещ.

После установления диагноза «чесотка, осложненная дерматитом» пациентка была госпитализирована в ГБУЗ ККВД МЗ КК.

Общение с больной М.Т.П. было затруднено в связи с основной соматической патологией. Со слов мужа, высыпания у супруги появились примерно одновременно с ним. Зуд носил постоянный характер. На дом был вызван участковый терапевт, который осмотрел только жену и установил диагноз: «Старческий ксероз. Аллергический дерматит», назначил лечение в виде антигистаминных препаратов и наружной терапии эмоллиентами и топическими глюкокортикостероидными средствами. В связи с высокими ценами на лекарственные препараты выполнить все рекомендации пожилые люди не смогли. Эффекта от терапии не было. За медицинской помощью пенсионеры больше не обращались.

Необходимо отметить, что при размещении в дом-пансионат медицинские документы о состоянии здоровья М.Т.П. не были затребованы, осмотр на месте медицинскими работниками не проводился. В доме-пансионате женщина проживала в одноместном номере, за ней осуществлялся уход работниками учреждения. В пансионат был направлен дерматолог для осуществления медицинского осмотра и контроля за проведением противоэпидемических мероприятий.

При тщательном сборе эпидемиологического анамнеза также было установлено, что пожилым людям регулярно оказывалась помощь сотрудниками сферы социального обслуживания граждан. Данные о необходимости осмотра социального работника были переданы из стационара дерматологу в поликлинику по месту жительства.

На всех больных с установленным диагнозом «чесотка» было подано извещение по форме № 089/у-кв.

ОБСУЖДЕНИЕ

В обсуждении вышеописанного очага чесотки необходимо выделить:

- ♦ клинические особенности течения чесотки у геронтологических пациентов;
- ♦ наличие потенциально значимых эпидемиологических коллективов;
- ♦ медико-социальные аспекты.

Анализ течения паразитарного заболевания у пациентов с возрастными изменениями кожи выявил следующие особенности:

- а) характер зуда был не типичным, а носил постоянный, интенсивный, круглосуточный характер;
- б) длительное многомесячное течение заболевания;
- в) коморбидность патологии (сочетание чесотки с ксерозом, болезнью Паркинсона), усугублявшая как субъективные жалобы, так и клинические проявления;

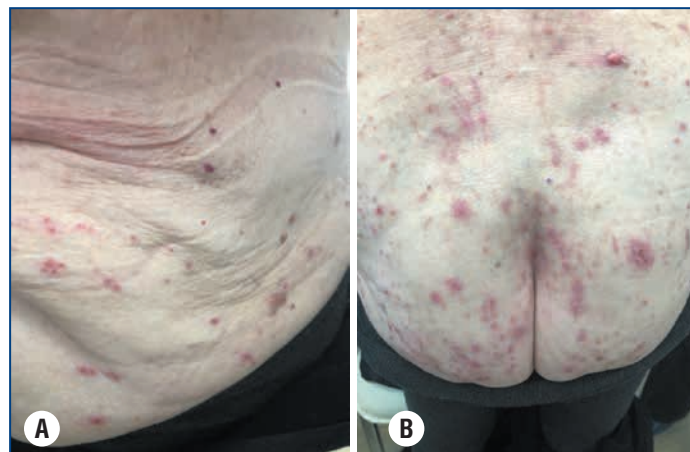


Рис. 2. Пациентка М.Т.П. 82 лет.

Множественные островоспалительные папулы с тенденцией к попарному расположению на коже живота (А), множественные эксорирированные лихеноидные папулы, покрытые серозно-геморрагическими корочками на коже нижней части спины, ягодиц (В)

- г) распространенный характер кожного патологического процесса, который локализовался как в типичных, так и в нетипичных (волосистая часть головы, ушные раковины, грудь, межлопаточная область спины, ладони, межпальцевые складки стоп) для заболевания местах;
- д) наличие чесоточных ходов и папулезных высыпаний на коже ладонной поверхности кистей;
- е) осложнения в виде дерматита, микробной экземы.

Проведенное эпидемиологическое расследование указывает не только на сформированный семейный очаг, но и на наличие риска формирования инвазивно-контактного и неинвазивно-контактного организованного коллектива.

Медико-социальные проблемы распространения паразитарного заболевания у лиц пожилого и старческого возраста:

- диагностические ошибки медицинского работника, невнимательное отношение социального работника, халатность сотрудников дома-пансионата для пожилых людей;
- сниженная возможность самообслуживания;
- дефицит социального функционирования;
- возрастные нарушения психического статуса у одного из членов семьи и наличие неврологического дегенеративного заболевания у другого;
- ухудшение интеллектуально-логических функций;
- невысокий уровень дохода лиц пенсионного возраста при высоких расходах как на проживание, так и на медицинскую помощь;
- высокая потребность в амбулаторно-поликлинической помощи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совершенствование комплекса мер по оказанию медицинской помощи больным чесоткой является одним из приоритетных направлений в ликвидации заразного кожного заболевания и, на наш взгляд, дополнительно должно включать:

- углубленное изучение социально-эпидемиологических особенностей заболевания во всех возрастных группах;

- информирование врачей смежных специальностей об особенностях клинических проявлений различных форм чесотки по возрастным группам и привлечение врачей первичного звена к борьбе с паразитарным дерматозом;
- анализ организационных дефектов в проведении противозидемических, профилактических и лечебно-диагностических мероприятий.

Таким образом, заболеваемость чесоткой отражает социально-экономические, бытовые, поведенческие особенности лиц пожилого и старческого возраста и является актуальной медико-социальной проблемой.

Литература

1. Аварин И.С., Эккерт Н.В. Медико-социальные аспекты геронтологической помощи. Образовательный вестник «Сознание». 2006;8(1):38. [Avarin I.S., Eckert N.V. Medical and social aspects of gerontological care. Educational bulletin "Consciousness". 2006;8(1):38 (in Russ.).]
2. Каспрук Л.И., Бегун Д.Н., Жакунова Г.Т. Некоторые актуальные аспекты социальной геронтологии. Современные проблемы науки и образования. 2015;3:52. [Kaspruk L.I., Begun D.N., Zhakunova G.T. Some relevant aspects of social gerontology. Modern problems of science and education. 2015;3:52 (in Russ.).]
3. Пресс-релиз ВОЗ 2017 «Службы здравоохранения не должны более оставлять пожилых людей без внимания». (Электронный ресурс.) URL: <https://www.who.int/ru/news/item/29-09-2017-health-services-must-stop-leaving-older-people-behind> (дата обращения: 10.01.2021). [WHO 2017 press release "Health services must stop leaving older people behind" (Electronic resource.) URL: <https://www.who.int/ru/news/item/29-09-2017-health-services-must-stop-leaving-older-people-behind> (access date: 01.10.2021) (in Russ.).]
4. Life Extension Advocacy Foundation (LEAF). 2017. WHO Five Plan Leave Healthy Aging Out of the picture? (Electronic resource.) URL: <https://www.leafscience.org/does-who-five-year-plan-leave-healthy-aging-out-of-the-picture/> (access date: 15.03.2020).
5. Кузина З.А., Варламова Н.А., Исаева О.И. и др. Совершенствование терапии зудящих дерматозов в геронтологии. Естественные и технические науки. 2015;9:52–54.

- [Kuzina Z.A., Varlamova N.A., Isayeva O.I. et al. Improving treatment itching dermatoses in gerontology. Natural and technical sciences. 2015;9:52–54 (in Russ.).]
6. Власова А.В., Мартынов А.А. Дерматозы в практике врача-геронтолога. Клиническая геронтология. 2018;1–2:39–45. [Vlasova A.V., Martynov A.A. Dermatoses in the practice of a geriatrician. Clinical Gerontology. 2018;1–2:39–45 (in Russ.).]
7. Власова А.В., Мартынов А.А. Особенности диагностики и клинической картины часто встречающихся дерматозов у лиц пожилого и старческого возраста. Успехи геронтологии. 2019;32(3):375–382. [Vlasova A.V., Martynov A.A. Features of the diagnosis and clinical picture of common dermatoses in the elderly and senile age. Advances in Gerontology. 2019;32(3):375–382 (in Russ.).]
8. Иванова М.А. Заболеваемость чесоткой в различных возрастных группах населения РФ в 2010–2014 гг. Клиническая дерматология и венерология. 2016;15(4):4–8. [Ivanova M.A. The incidence of scabies in various age groups of the population of the Russian Federation in 2010–2014. Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya. 2016;15(4):4–8 (in Russ.).] DOI: 10.17116/kinderma20161544-8.
9. Тлиш М.М., Кузнецова Т.Г., Шавилова М.Е. др. Особенности эпидемической ситуации заболеваемости чесоткой в Краснодарском крае. В кн.: сборник материалов по итогам научно-практической конференции, посвященной 95-летию дерматовенерологической службы Ставропольского края «Актуальные вопросы дерматовенерологии и косметологии». Ставрополь: СтГМУ; 2018:68–70. [Tlish M.M., Kuznetsova T.G., Shavilova M.E. et al. Features of the epidemic situation of the incidence of scabies in the Krasnodar Territory. In: A collection of materials based on the results of a scientific and practical conference dedicated to the 95th anniversary of the dermatovenerological service of the Stavropol Territory "Actual issues of dermatology and cosmetology". Stavropol: StGMU; 2018:68–70 (in Russ.).]
10. Тлиш М.М., Кузнецова Т.Г., Шавилова М.Е. и др. Эпидемическая ситуация заболеваемости чесоткой в Краснодарском крае. Пути решения проблемы. В кн.: сборник материалов научно-практической конференции, посвященной 20-летию медико-профилактического факультета ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России «Актуальные вопросы профилактической медицины и обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения Краснодарского края». Краснодар; 2018:178–181. [Tlish M.M., Kuznetsova T.G., Shavilova M.E. et al. The epidemic situation of the incidence of scabies in the Krasnodar Territory. Ways to solve the problem. In: collection of materials of the scientific-practical conference dedicated to the 20th anniversary of the medical and preventive faculty of the Kuban State Medical University of the Ministry of Health of Russia "Actual issues of preventive medicine and ensuring the sanitary and epidemiological well-being of the population of the Krasnodar Territory". 2018:178–181 (in Russ.).]

XIX Научно-практическая конференция

Внутрибольничные инфекции в медицинских учреждениях различного профиля: риски, профилактика, лечение осложнений

Тематическая выставочная экспозиция

6-7 апреля 2022

Здание Правительства Москвы, Новый Арбат, 36

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе XIX научно-практической конференции «Внутрибольничные инфекции в медицинских учреждениях различного профиля, риски, профилактика, лечение осложнений», которая пройдет 6-7 апреля 2022 года, в здании Правительства Москвы. Конференция проводится в рамках направления «Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение г. Москвы».

Цель конференции

Внедрение современных медицинских технологий в практическое здравоохранение, обмен опытом, результатами; Повышение профессионального уровня и квалификации врачей-эпидемиологов и специалистов смежных специальностей; Повышение качества оказываемых услуг в медицинских организациях; Эффективное использование возможностей и средств медицинских организаций; Обмен опытом по санитарно-противоэпидемическим (профилактическим) мероприятиям в части контроля за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи на всех уровнях; Своевременная диагностика и мониторинг инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи; Улучшение качества жизни пациента, профилактика и лечение осложнений.

Основные направления

Эпидемиология и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) на современном этапе в мире, в России, в Москве; Организация санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий в части контроля за ИСМП на всех уровнях оказания медицинской помощи. Требования к организации этих мероприятий в операционных, отделениях анестезиологии и реанимации и других отделениях групп риска и асептического профиля; Методы и технологии в диагностике и лечении пациентов по всем направлениям оказания медицинской помощи в части профилактики ИСМП. Инфекционный контроль и эпидемиологическая безопасность; Внедрение в медицинских организациях современных достижений в области дезинфекции, стерилизации и эпидемиологической защиты; Мониторинг возбудителей ИСМП, циркулирующих в медицинских организациях, современные методы их диагностики и тактика персонала при их выявлении. Антибиотикорезистентность, устойчивость к дезинфектантам, контроль и профилактика; Безопасность среды пребывания пациентов, обеспечение безопасной воздушной среды; Безопасность медицинских изделий, дезинфицирующих препаратов, кожных антисептиков и методы оценки их эффективности, взаимодействие и ответственность медицинской организации и производителя; Защита медицинского персонала от ИСМП; гигиена рук медицинского персонала; Организация биологической безопасности при работе лабораторий медицинских организаций, при обращении с медицинскими отходами; Аутсорсинг в организациях, осуществляющих медицинскую помощь; обеспечение биологической безопасности при введении этой технологии в деятельность медицинской организации: экономические аспекты в проблеме ИСМП; Эпидемиология и вакцинопрофилактика; Проведение противоэпидемических мероприятий в случаях выявления больных с подозрением на инфекционные заболевания, вызывающие чрезвычайные ситуации в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения, а также больных с подозрением на наличие социально значимых инфекционных заболеваний. Система санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий в условиях пандемии COVID-19.

В рамках конференции организуется тематическая выставочная экспозиция

Вход на мероприятие свободный, по приглашительным билетам. Организована онлайн-трансляция конференции.

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

127055, Москва, ул. Суцеская, д. 25, корп. 1
Т/ф: 8 (495) 797-62-92, 8 (499) 750-07-27 (многоканальные)

E-mail: info@imfd.ru
Сайт: www.imfd.ru



Киндлер-синдром — редкая форма врожденного буллезного эпидермолиза

К.М. Гаджимурадова¹, д.м.н. О.В. Жукова², д.м.н. М.Н. Гаджимурадов¹, С.Н. Алиева³

¹ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала

²ГБУ «МНПЦДК ДЗМ», Москва

³ГБУ РД «РКВД», Махачкала

РЕЗЮМЕ

Киндлер-синдром (КС) — это редкий аутосомно-рецессивно наследуемый генодерматоз, который проявляется с рождения возникновением пузырей на коже и слизистых оболочках. Патогномичным является сочетание фоточувствительности, пойкилодермии, атрофии кожи со структурной слабостью десен. Диагностика КС основывается на клинических данных и подробном семейном анамнезе. В статье представлено клиническое наблюдение пациента 11 лет с КС, который с грудного возраста страдает появлением буллезных элементов в ротовой области, деформацией ногтевых пластинок. Среди проявлений заболевания — карриозные зубы, нарушение прикуса, укороченная уздечка языка, сглаженные сосочки языка, фоточувствительность кожи, ухудшение качества зрения, одышка. Помимо клинических проявлений обращает на себя внимание родословная больного и манифестные проявления заболевания в ней. Отец, дядя и бабушка страдают врожденной патологией ногтей — онихогрифозом, а его мать — повышенной фоточувствительностью кожи. Есть основания предполагать, что рецессивное носительство этого гена может проявляться онихогрифозом, а также зудом кожи в ответ на воздействие солнечных лучей. Ведение пациентов с КС предусматривает симптоматическое лечение, создание безопасной окружающей среды и регулярное диспансерное наблюдение дерматолога и смежных специалистов.

Ключевые слова: врожденный буллезный эпидермолиз, Киндлер-синдром, родословная, пойкилодермия, рецессивный ген.

Для цитирования: Гаджимурадова К.М., Жукова О.В., Гаджимурадов М.Н., Алиева С.Н. Киндлер-синдром — редкая форма врожденного буллезного эпидермолиза. РМЖ. 2022;3:59–63.

ABSTRACT

Kindler syndrome: a rare type of inherited epidermolysis bullosa

K.M. Gadzhimuradova¹, O.V. Zhukova², M.N. Gadzhimuradov¹, S.N. Aliyeva³

¹Dagestan State Medical University, Makhachkala

²Moscow Research and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow

³Republican Dermatovenerologic Dispensary, Makhachkala

Kindler syndrome (KS) is a rare autosomal recessive inherited genodermatosis, which manifests as bullae on the skin and mucous membranes from birth. Pathognomonic symptom consists of a combination of photosensitivity, poikiloderma and skin atrophy with structural gum weakness. Diagnosis of KS is based on clinical data and a detailed family history. The article presents a clinical case of an 11-year-old male patient with KS, who suffers from the bullous elements in the oral area and nail deformities from infancy. Among the disease manifestations there are carious teeth, malocclusion, ankyloglossia, atrophic glossitis, skin photosensitivity, visual deterioration, dyspnea. Adding that, the patient family history and presented disease manifestations attracts attention. His father, uncle and grandmother suffer from inherited nail pathology — onychogryphosis, and his mother — severe skin photosensitivity. It can be assumed that recessive carriage of this gene may manifest as onychogryphosis, as well as cutaneous itching in response to sun exposure. The patient management with KS provides for symptomatic treatment, the creation of a safe environment and regular follow-up by a dermatologist and related specialists.

Keywords: inherited epidermolysis bullosa, Kindler syndrome, family history, poikiloderma, recessive gene.

For citation: Gadzhimuradova K.M., Zhukova O.V., Gadzhimuradov M.N., Aliyeva S.N. Kindler syndrome: a rare type of inherited epidermolysis bullosa. RMJ. 2022;3:59–63.

ВВЕДЕНИЕ

Киндлер-синдром (КС) — редкий генодерматоз с аутосомно-рецессивной формой наследования из группы врожденного буллезного эпидермолиза (ВБЭ). Мутации зафиксированы на двух аллелях гена *FERMT-1* (известного как ген *KIND-1*), в хромосоме 20p12.3, кодирующего белок Kindlin-1. Клинические признаки заболевания появляются с рождения и включают в себя пузыри, возникающие на коже и слизистых оболочках с последующим рубцеванием вплоть до контрактур, фоточувствительность, ослабевающую с возрастом, прогрессирующую пойкилодермию

с распространенной атрофией кожи, а также различные формы поражения слизистых оболочек и другие сопутствующие проявления [1].

К другим проявлениям КС относятся гиперплазия десен (причем зубы преимущественно не подвергаются патологическим изменениям), сужение пищевода, уретры, влагалища и мочеоточников, колит, эзофагит. Часто отмечаются дистрофия ногтевых пластин, эктропион нижних век, кератодермия, псевдоангиом, нарушение потоотделения (ангидроз или гипогидроз), лейкокератоз губ [2]. Описано и помутнение роговицы, куполообразный череп, раздвое-

ние четвертого и отсутствие пятого ребер, короткие IV и V пястные кости и аномалии нижней челюсти [3], а также кератотические бляшки и язвы слизистой оболочки щек, твердого и мягкого неба [4].

В 2005 г. J.A. Fisher et al. систематизировали клинические признаки КС на большие, малые и ассоциированные [5].

Большие признаки: раннее акральное образование пузырей, прогрессирующая пойкилодермия, атрофия кожи, повышенная фоточувствительность, структурная слабость десен и/или их опухание.

Малые признаки: псевдосиндактилия, вовлечение слизистой оболочки мочеполового тракта, анальной области, пищевода, гортани.

Ассоциированные признаки: дистрофия ногтевых пластин, эктропион нижнего века, ладонно-подошвенная кератодермия, псевдоангиом (циркулярные фиброзные перетяжки пальцев), лейкокератоз губ, плоскоклеточный рак, ангидроз/гипогидроз, скелетные аномалии, нарушение прорезывания зубов, кариес, периодонтит.

Диагноз считается достоверным при наличии у пациента четырех больших признаков, вероятным — при сочетании трех больших и двух малых признаков, возможным — при наличии двух больших и двух малых либо двух больших и двух ассоциированных признаков [5]. В зависимости от тяжести основных признаков и степени поражения слизистой оболочки КС верифицируют как легкий, умеренный и тяжелый [6].

Диагностика КС основывается на клинических данных [7] и данных дополнительных лабораторных исследований (иммунофлюоресцентное антигенное картирование, электронная микроскопия), которые демонстрируют как внутри-, так и субэпидермальное расположение пузырей [8, 9]. При этом большое значение имеет тщательный сбор семейного анамнеза.

Дифференциальную диагностику КС проводят с синдромом Блума, синдромом Коккейна, врожденным дискератозом, дистрофическим и пограничным ВБЭ, пойкилодермией Ротмунда — Томсона, пигментной ксеродермией, наследственной акрокератической пойкилодермией Вери (Weary) [1, 7].

Пациенты с КС для предупреждения инвалидизирующих осложнений, ухудшающих качество жизни, должны находиться на диспансерном наблюдении многопрофильной комиссии (дерматолог, педиатр, офтальмолог, стоматолог, гастроэнтеролог, уролог, диетолог) специализированного центра, имеющего опыт ведения подобных пациентов. Профилактические мероприятия включают защиту кожи от травм и солнечных лучей, нанесение увлажняющих средств, симптоматическую местную терапию первичных и вторичных эфлоресценций. Также требуются регулярный уход за зубами, гигиена полости рта, профилактика пародонтоза, желудочно-кишечных осложнений (стриктуры или стеноз пищевода, анальный стеноз, колит), стриктуры уретры и вагины. При выявленном колите либо стенозе пищевода показан мониторинг железодефицитной анемии. Всем больным КС начиная с подросткового возраста необходимо ежегодно проводить скрининг предрактовых заболеваний и ранней плоскоклеточной карциномы. При планировании беременности женщинам с КС показано учитывать все возможные осложнения при стенозе влагалища либо синехии вульвы [10].

Случаи КС казуистически редки. В мировой литературе описано около 150 случаев. Из 130 больных ВБЭ, прожива-

ющих в Республике Дагестан, лишь у одного диагностирован КС с неописанными ранее в литературе проявлениями.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент К.И., 2009 года рождения, с диагнозом ВБЭ (тип и субтип не установлены), выставленным в пятилетнем возрасте, находился на диспансерном наблюдении в ГБУ РД «РКВД» и обратился в Центр ВБЭ ГБУ РД «РКВД» с жалобами на сухость кожных покровов, образование пузырей на коже, частое появление болезненных эрозий слизистой оболочки полости рта. Жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта (запоры, болезненность при дефекации) не предъявлял. Однако на фоне нервного стресса возникают кашель и рвота с кровянистым отделяемым и обрывками эпителия слизистой оболочки пищевода.

Мальчик является инвалидом с детства. Аналогичным заболеванием страдает двоюродный брат по линии обоих родителей (их отцы — родные братья, а матери — родные сестры). У пациента есть еще две здоровые сестры, а у дяди — здоровая дочь. Двоюродный брат, который страдает КС, уже имеет здорового сына. В семейном анамнезе обращает на себя внимание наличие проблем с кожей по мужской линии: у отца и его двоюродного брата в молодости при сильном ударе (занимались каратэ) отмечалось отторжение эпидермиса с последующей эпителизацией участка и формированием очага гиперпигментации. Подобная проблема наблюдалась у бабушки (матери их отцов). Остальные члены семьи жалоб на проблемы с кожей не предъявляли. Из семейного анамнеза известно, что 3 брата (2 из которых с «проблемной» кожей) женаты на трех сестрах. И в двух семьях есть больные ВБЭ дети мужского пола (рис. 1). Мать пациента К.И. с ВБЭ жалуется на повышенную чувствительность кожи к солнечным лучам, что проявляется сильным зудом кожи после инсоляции. Причем для матери и ее старшей дочери (21 год) характерно образование на коже грубых келоидных рубцов на месте повреждения.

Из анамнеза установлено, что пациент родился от третьей беременности. Родители отмечают у ребенка лабильность нервной системы, что свидетельствует о необходимости оказания психологической поддержки на постоянной

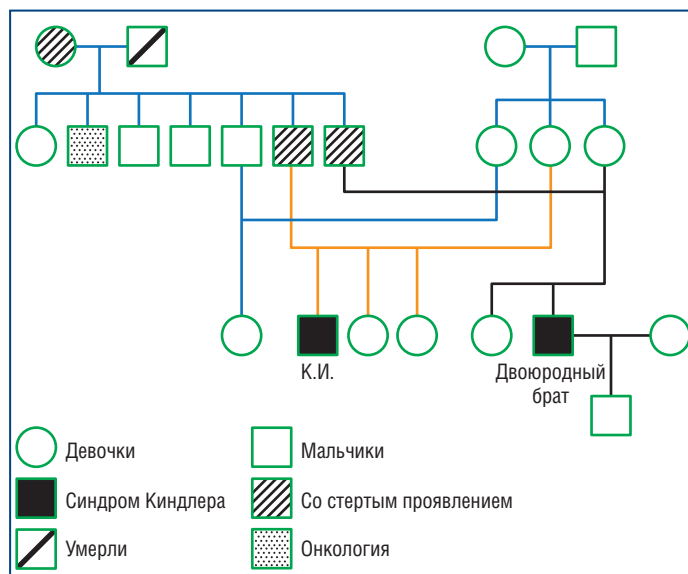


Рис. 1. Родословная семьи пациента К.И., 11 лет

основе. В настоящее время ребенок учится в 5-м классе, с 4-го класса был переведен на домашнее обучение в связи с легкой травматизацией кожи после физического контакта со сверстниками (толчки, трение об одежду, столкновение). Школьный материал осваивает плохо в связи с отсутствием мотивации к обучению. Однако интересующие его темы, например медицинские, запоминает хорошо. Мальчик отстает в физическом развитии от сверстников.

Пузыри спонтанно, без явной причины стали появляться с рождения на коже лица и мошонки, затем через 2–3 нед. в подмышечной области, в последующем распространились по всему кожному покрову. Практически с грудного возраста отмечалось появление буллезных элементов в ротовой области — обрывки эпителия слизистой оболочки полости рта свисали на красную кайму губ, что существенно затрудняло прием пищи и отрицательно сказывалось на показателях физического развития. В 5–6-месячном возрасте появилась деформация ногтевых пластинок кистей, а впоследствии в результате обычного по силе воздействия в связи с имевшимися изменениями произошло их отторжение. У мальчика с детства повышена чувствительность к солнечным лучам, после воздействия которых появляются пузыри, в связи с чем приходится избегать инсоляции и выходить на прогулки поздно вечером. С возрастом пузыри стали появляться реже, характерна сезонность их манифестации — летом на фоне высокой температуры окружающей среды и инсоляции.

При осмотре определялись вновь сформированные крупные (до 1–2 см) пузыри с геморрагическим содержимым. У мальчика большое количество кариозных зубов, нарушен прикус (нижняя челюсть сильно выдвинута вперед). Он также не может широко открывать рот, что создает трудности при стоматологических манипуляциях. Это состояние вызвано рядом причин: особенностями развития челюстно-лицевого аппарата, недоразвитием лицевых и жевательных мышц (определяется пальпаторно), наличием рубцов на слизистой оболочке полости рта.

С 6–7 лет при незначительной физической нагрузке стала беспокоить одышка, которая совпала со снижением остроты зрения. Несмотря на коррекцию зрения и подбор очков, ухудшение зрения продолжает прогрессировать. На это могло повлиять и постоянное пользование гаджетами, информационными ресурсами в сети Интернет. При физической нагрузке беспокоит появление специфического неприятного запаха пота. Родители отмечают появление пузырей и эрозий на коже волосистой части головы на фоне инсоляции, а также отторжение участков скальпа при незначительной травматизации волосистой части головы, что привело к очаговой алопеции этой области. При этом своевременно приложенная на место кожа волосистой части головы восстанавливается и функционирует.

Объективно: кожные покровы сухие, с очагами пойкилодермии, обусловленной участками пигментации, гиперкератоза, атрофии и гиперемии, которые образуются в результате регресса буллезных элементов (рис. 2).

По границе волосистой части головы и гладкой кожи лица имеются участки с гиперкератотическими милиарными элементами диаметром 2 см и такого же диаметра спавшийся пузырь. Просматривается мелкоочаговое облысение волосистой части головы (рис. 3).

В локтевой области кожа атрофична, собирается в складки по типу папиросной бумаги, и на этом фоне манифестирует пузырь с серозным содержимым (рис. 4).



Рис. 2. Пациент К.И., 11 лет: пойкилодермия передней поверхности правой голени (А), на левой части лица и шеи, деформация левой ушной раковины (В)

Область подмышечных впадин не изменена. На тыле кистей наблюдается чередование участков эритемы, атрофии, гиперкератоза и пигментации (пойкилодермия), ногтевые пластинки отсутствуют на I–IV пальцах правой кисти (рис. 5) и I, III, IV — левой кисти.

На тыле правой стопы имеются кровянистые корочки размером 0,3–1,0 см, пойкилодермия, анонихия II–V пальцев.

Слизистая оболочка полости рта с множественными пузырями и эрозиями различного диаметра, десны отечны. Выявлено укорочение уздечки языка, что ограничивает его подвижность. Сосочки языка сглажены, имеются отпечатки зубного ряда. Прикус неправильный, нижняя челюсть значительно выступает, зубы растут под углом, выраженный кариес.

У отца ребенка имеется врожденный онихогрифоз всех ногтевых пластин обеих стоп (рис. 6).

На основании типичных манифестных проявлений (образование пузырей с детского возраста, пойкилодермия, атрофия кожи, отечность десен, повышенная фоточувствительность, вовлечение слизистой оболочки гортани и пи-



Рис. 3. Пациент К.И., 11 лет: участок гиперкератоза кожи лба на границе волосистой части головы и спавшийся буллезный элемент, оба диаметром около 2 см (А), очаговое разрежение волос на волосистой части головы (В)



Рис. 4. Пациент К.И., 11 лет. Атрофичная кожа на разгибательной поверхности локтевой области левой верхней конечности, пузырь с серозным содержимым



Рис. 5. Пациент К.И., 11 лет. Пойкилодермия тыла правой кисти; анонихия I–IV пальцев

шевода, ониходистрофия, кариес) был установлен клинический диагноз: Киндлер-синдром.

Для определения тяжести процесса нами использован Бирмингемский индекс тяжести буллезного эпидермолиза (Birmingham Epidermolysis Bullosa Severity score, BEBS) [11], у пациента К.И. этот индекс составил 17,75. В соответствии с разработанной нами четырехуровневой градацией степени тяжести — легкая (диапазон BEBS до 10,0), средняя (BEBS от 10,1 до 25,0), тяжелая (BEBS от 25,1 до 45,0) и очень тяжелая (BEBS от 45,1) — данный пациент отнесен к группе со средней степенью тяжести [12]. С учетом этого в республиканском Министерстве здравоохранения ему на год выписаны лекарственные препараты: мирамистин, бепантен мазь, бепантен крем, солкосерил мазь, поливитаминный комплекс, судокрем, облепиховое масло, гентамициновая мазь, пронтосан гель, бацитрацин + неомицин, декспантенол мазь, ибупрофен сироп, октенисепт спрей. Также пациенту предоставлены изделия медицинского назначения (ИМН): повязки моделируемые с мягким силиконовым покрытием, бинт эластичный фиксирующий, трубчатый бинт, спрей-очи-

ститель для кожи на силиконовой основе, стерильные нетканые салфетки, специализированный продукт диетического лечебного и диетического профилактического питания (белковое питание) и Малоежка.

Пациент находится под динамическим наблюдением в Центре ВБЭ ГБУ РД «РКВД», где контролируют состояние его кожных покровов и корректируют назначения и использование лекарственных препаратов и ИМН в зависимости от их состояния.



Рис. 6. Отец пациента К.И., 45 лет. Онихогрифоз на пальцах левой стопы

что рецессивное носительство патогномичного гена может проявляться онихогрифозом, повышенной ранимостью кожи, а также зудом на воздействие солнечных лучей. В отечественной литературе В.И. Альбанова и соавт. в 2015 г. описали семью, в которой трое из 10 детей страдали КС [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К сожалению, лечение пациентов с КС в настоящее время только симптоматическое. Основной акцент в ведении таких пациентов должен быть сделан на предупреждение появления пузырных элементов посредством создания безопасной окружающей среды: мягкая мебель, одежда со швами наружу, кондиционирование воздуха в летний период, исключение инсоляции. Пациенты нуждаются в регулярном диспансерном наблюдении дерматолога и смежных специалистов.

Литература

1. Anwar M.I., Rashid A., Ghafoor R. et al. Kindler's syndrome: a report of five cases in a family. J Coll Physicians Surg Pak. 2014;24(10):763-765. DOI: 10.2014/JCPS.763765.
2. Мурашкин Н.Н., Намазова-Баранова Л.С. Буллезный эпидермолиз: руководство для врачей. М.: ПедиатрЪ; 2019. [Murashkin N.N., Namazova-Baranova L.S. Epidermolysis bullosa: manual. M.: Pediatr; 2019 (in Russ.)].
3. Sharma R.C., Mahajan V., Sharma N.L., Sharma A.K. Kindler syndrome. Int J Dermatol. 2003;42(9):727-732. DOI: 10.1046/j.1365-4362.2003.01659.x.
4. Barbosa N.M., Visioli F., Martins M.D. et al. Oral manifestations in Kindler syndrome: case report and discussion of literature findings. Spec Care Dentist. 2016;36(4):223-230. DOI: 10.1111/scd.12165.

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

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном нами клиническом наблюдении пациента с КС обращает на себя внимание семейный анамнез: его отец, дядя и бабушка страдают врожденной патологией ногтей — онихогрифозом, а мать ребенка страдает повышенной фоточувствительностью кожи. Подобным заболеванием (ВБЭ) страдает и его двоюродный брат (отказался от контактов с врачами), который ранее находился на учете с аналогичным диагнозом, а с возрастом манифестные проявления регрессировали, и он перестал являться на периодические клинические обследования. Их отцы — родные братья, а матери — родные сестры, которые, вероятно, являются носителями аутосомно-рецессивной мутации гена, кодирующего белок Kindlin-1. В данном случае можно предположить,



Организаторы:



Департамент здравоохранения города Москвы



Сообщество анестезиологов-реаниматологов столицы



Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов (АААР)

Конгресс-оператор

АНО ДПО «Институт непрерывного медицинского образования»
Москва, Чонгарский бульвар, д. 9
Тел. +7 (495) 174-70-01
www.inmo.org.ru

МОСКВА, ЦМТ

8-9 АПРЕЛЯ 2022 ГОДА

VII МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ СЪЕЗД АНЕСТЕЗИОЛОГОВ И РЕАНИМАТОЛОГОВ

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

Отчеты Главных внештатных специалистов Департамента здравоохранения Москвы по анестезиологии и реаниматологии Д.Н. Проценко и по детской анестезиологии и реаниматологии И.И. Афукова.

1. Роль анестезиолога-реаниматолога при острых сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваниях;
2. Роль анестезиолога-реаниматолога у детей;
3. Цифровая реанимация;
4. Контроль температуры тела у реанимационного пациента;
5. Ультразвуковая навигация;
6. Управление гемодинамикой;
7. Вопросы респираторной терапии;
8. Инфекции и сепсис;
9. Экстракорпоральная детоксикация;
10. COVID-19;
11. Нутрициология;
12. Ранняя реабилитация больных;
13. Вопросы деонтологии и непрерывное медицинское образование.

Медицинские и правовые аспекты соблюдения клинических рекомендаций Минздрава России в амбулаторно-поликлинической практике (интервью с экспертами)

С 1 января 2022 г. вступили в силу изменения в Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», касающиеся обязательного применения медицинскими организациями клинических рекомендаций при оказании медицинской помощи. Предметом беседы с экспертами стали медицинские и юридические особенности работы специалистов практического здравоохранения в новых реалиях.

Для цитирования: Розанов А.В., Романов И.Д., Габай П.Г. Медицинские и правовые аспекты соблюдения клинических рекомендаций Минздрава России в амбулаторно-поликлинической практике (интервью с экспертами). РМЖ. 2022;3:64–69.

Как известно, в последние годы идет активная разработка и внедрение в повседневную клиническую практику клинических рекомендаций по основным нозологиям, целью которых является оптимизация ведения пациентов, повышение качества медицинской помощи. В связи с этим у практикующих врачей возникают вопросы, в том числе правового и административного характера, касающиеся внедряемых нововведений по оказанию медицинской помощи. Дать комментарии по основным вопросам мы попросили наших экспертов.



На вопросы отвечает **Розанов Александр Владимирович** — помощник директора по региональному развитию и федеральным проектам Российского геронтологического научно-клинического центра РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва), руководитель исполнительного комитета Общероссийской общественной организации «Российская ассоциация геронтологов и гериатров».

Вопрос: Александр Владимирович, добрый день! Какова причина создания клинических рекомендаций Минздрава России? Что легло в их основу?

Ответ: Я уверен, что причина создания клинических рекомендаций — это закономерная эволюция системы здравоохранения. Современные медицинские технологии развиваются стремительно, настолько стремительно, что практикующему врачу зачастую невозможно усвоить огромный ежедневный поток информации. Именно поэтому четкое регламентирование процесса оказания медицинской помощи, прописанное в ст. 37 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации», позволяет лечить эффективно, безопасно и рационально. В основу клинических рекомендаций Минздрава России лег огромный труд российских экспертов, проанализировавших и обобщивших рекомендации ведущих мировых профессиональных медицинских сообществ, результаты как отдельных клинических исследований, так и метаанализов.

Вопрос: Почему представленные клинические рекомендации не являются консолидированным мнением, таким сборником международных клинических рекомендаций, отдельных рекомендаций международных

сообществ, профессиональных ассоциаций и мнений отдельных экспертов?

Ответ: Именно потому, что клинические рекомендации по сути своей не являются просто сборником передовых технологий. В доказательной медицине самая сильная рекомендация — это итог анализа результатов большого числа рандомизированных контролируемых клинических исследований, выполненных в соответствии с требованиями качественной клинической практики, метаанализов. Клинические рекомендации Минздрава России — результат изучения метаанализов ведущими экспертами Российской Федерации, оформленный в соответствии с требованиями нашего законодательства и, что мне кажется наиболее важным, учитывающий как потребности, так и возможности, реалии нашей системы здравоохранения.

Вопрос: Считаете ли Вы необходимым внедрение клинических рекомендаций в лечебный процесс? И как быть в случае, если врач назначил лекарственный препарат, например из группы SYSADOA, который не входит в клинические рекомендации Минздрава России?

Ответ: Разумеется, мы должны неукоснительно выполнять все требования, изложенные в клинических рекомендациях Минздрава России.

В отношении препаратов SYSADOA: действительно, в рутинной практике применяются многие лекарственные препараты по зарегистрированным показаниям, но не все из них были одобрены научно-практическим советом Минздрава России для включения в клинические рекомендации. Несмотря на зарегистрированные показания к применению, в клинических рекомендациях были одобрены только те молекулы, по которым имеется солидная доказательная база (например, для хондроитина сульфата уровень убедительности рекомендаций — А, уровень достоверности доказательств — 1).

И позиция экспертов Минздрава России здесь однозначна: назначение иных средств, применяемых в рутинной клинической практике терапии хронической боли в суставах и спине, не регламентируется клиническими рекомендациями Минздрава России. Врач, назначая не рекомендованные в клинических рекомендациях препараты, должен проинформировать пациента о возможных рисках развития нежелательных эффектов и диапазоне терапевтической активности препаратов. Поэтому практикующие врачи должны придерживаться действующих клинических рекомендаций Минздрава России.

Вопрос: Александр Владимирович, по Вашему мнению, насколько эффективны и целесообразны действия врача исключительно в рамках выполнения предписаний клинических рекомендаций? Не ограничиваются ли таким образом действия врача?

Ответ: Следование требованиям клинических рекомендаций Минздрава России — наша объективная реальность. Это гарантия качественного оказания медицинской помощи и руководство к действию для врачей на всей территории Российской Федерации. Клинические рекомендации Минздрава России — это квинтэссенция самых современных подходов к диагностике, лечению и контролю качества оказания медицинской помощи. Следует отметить, что клинические рекомендации являются действенным механизмом защиты врача от несправедливых обвинений в оказании некачественной медицинской помощи. Если выполнены все требования клинических рекомендаций и стандартов лечения Минздрава России, соблюдены критерии качества оказания медицинской помощи, то претензии к врачу будут необоснованными.



На вопросы отвечает **Романов Игорь Дмитриевич** — руководитель по научной и консультативной неврологической помощи сети медицинских центров «МД-Клиник» (Москва), врач-невролог.

Вопрос: Игорь Дмитриевич, в связи с тем, что в этот непростой эпидемиологический период имелись определенные ограничения по оказанию

плановой медицинской помощи в государственных бюджетных медицинских учреждениях, увеличилось ли количество пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата в коммерческих медицинских центрах?

Ответ: Конечно же, количество пациентов, которые обращаются в коммерческие медицинские центры, увеличилось. Поскольку большинство специалистов были переведены в «красную зону», попасть к специалисту в городской поликлинике и в консультативно-диагностических центрах стало сложнее.

Хочется отметить, что пациенты пожилого и старческого возраста особо уязвимы, нуждаются в постоянном динамическом наблюдении врача и коррекции терапии. У большинства пациентов данной категории уже имеется верифицированный диагноз того или иного заболевания опорно-двигательного аппарата. Перерыв в лечении таких пациентов не желателен, так как может привести к утяжелению функционального состояния, чего никак нельзя допускать. Во избежание более тяжелого течения заболевания таким больным можно назначать структурно-модифицирующие препараты. К наиболее изученным из них относится хондроитина сульфат. Хондроитина сульфат включен в действующие клинические рекомендации Минздрава России («Гонартроз» (2021), «Коксартроз» (2021), «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста» (2020), «Падения у пациентов пожилого и старческого возраста» (2020)), в том числе его парентеральные формы (такие как Хондрогард), которые мы применяем в своей практике.

Хондроитина сульфат оказывает анальгетическое и противовоспалительное действие, способствует актив-

ной регенерации хрящевой ткани и позволяет увеличить объем движений в пораженных суставах, что очень важно для наших пациентов.

Вопрос: Отмечается ли за последние 2 года увеличение частоты обращений пациентов с хроническим болевым синдромом после перенесенного COVID-19?

Ответ: По нашим наблюдениям в период пандемии у многих обратившихся к нам пациентов имелся предшествующий ограничительный режим, в том числе связанный с трудовой деятельностью (локдаун, нахождение в стационаре, самоизоляция, удаленная работа), приведший к малоподвижному образу жизни, переизбытку, вынужденному положению тела при работе за компьютером. Все это, конечно, способствовало хронизации болевого синдрома.

Большинство из обратившихся пациентов перенесли COVID-19. В рамках постковидного синдрома у многих пациентов на фоне психоэмоционального стресса сформировались: тревожность, ограничительное поведение, страх обращаться в ЛПУ, страх потерять свое рабочее место, что также способствовало хронизации болевого синдрома.

Дополнительным осложняющим фактором является то, что пациенты не могут вовремя пройти плановую диспансеризацию, регулярные медицинские осмотры, получить своевременно медицинскую помощь и, следовательно, квалифицированное лечение.

На фоне COVID-19 или в ближайшее время после перенесенной вирусной инфекции (1–4 нед.) может сформироваться поствирусный артрит с поражением различных суставов (коленных, голеностопных, мелких суставов кисти), который сопровождается болевым синдромом и припухлостью периартикулярных мягких тканей. Из симптомов, с которыми к нам чаще всего обращаются пациенты в постковидном периоде, наиболее часто выявляются артралгии, артриты, миалгии, характерные для широкого спектра ревматических заболеваний, что требует углубленного обследования с целью проведения дифференциальной диагностики.

18 ноября 2021 г. (зарегистрирован 11 января 2022 г., № 66809) был опубликован приказ Минздрава России № 1067н «Об утверждении стандарта медицинской помощи пациентам пожилого и старческого возраста при хронической боли (диагностика и лечение)», регламентирующий назначение лекарственной и нелекарственной терапии. Мы в своей работе также придерживаемся данного документа, где имеются указания о назначении SYSADOA (хондроитина сульфата и глюкозамина) при хронической боли в суставах и спине.

Также, согласно Методическим рекомендациям по лечению больных с последствиями COVID-19, утвержденным на XVI Национальном конгрессе терапевтов 18 ноября 2021 г., разработанным экспертами Российского научного медицинского общества терапевтов, Национального научного общества инфекционистов и Союза реабилитологов России, в схеме медикаментозного лечения коморбидных пациентов с остеоартритом в условиях пандемии рекомендуется применять структурно-модифицирующие препараты SYSADOA. В группе SYSADOA предпочтение следует отдавать парентеральным формам фармацевтически стандартизированных препаратов, к которым относится хондроитина сульфат, не увеличивающий протромбогенные свойства крови.

Вопрос: Придерживаются ли в коммерческих медицинских центрах, где пациенты получают платные меди-

цинские услуги, клинических рекомендаций Минздрава России в лечебном процессе?

Ответ: На сегодняшний день, согласно ФЗ № 323-ФЗ, медпомощь во всех регионах и клиниках Российской Федерации оказывается в соответствии с Положением «Об организации оказания медицинской помощи, порядками оказания медпомощи, с учетом стандартов медпомощи».

Стандарты оказания медицинской помощи по различным нозологиям разрабатываются на основе утвержденных научно-практическим советом Минздрава России клинических рекомендаций. Клинические рекомендации Минздрава России находятся в открытом доступе в рубрикаторе Минздрава России, и каждый врач имеет возможность в любой момент с ними ознакомиться. Врачи-специалисты наших коммерческих центров «МД-Клиник» строго придерживаются утвержденных Минздравом России клинических рекомендаций.

Вопрос: Как осуществляется контроль за соблюдением клинических рекомендаций в коммерческих центрах? Разбираются ли вопросы отклонения или невыполнения этих рекомендаций?

Ответ: Руководство клиники тщательно следит за выполнением сотрудниками клинических рекомендаций Минздрава России в терапии обратившихся к нам пациентов. Проводится углубленная клиничко-экспертная работа. Случаев, когда назначается лекарственный препарат, не входящий в клинические рекомендации Минздрава России и не соответствующий протоколу лечения, не наблюдалось.



На вопросы отвечает **Габай Полина Георгиевна** — кандидат юридических наук, адвокат, учредитель юридической компании «Факультет медицинского права», вице-президент Фонда поддержки противораковых организаций «Вместе против рака».

Вопрос: Полина Георгиевна, в настоящий момент существуют различные ориентиры

в лечебном процессе: клинические рекомендации Минздрава России, стандарты, методические рекомендации различных международных и российских профессиональных ассоциаций, мнения экспертов, личный опыт. Что носит обязательный, а что — рекомендательный характер? Действительно ли клинические рекомендации стали обязательны в связи с поправками, внесенными в Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»?

Ответ: С 1 января 2022 г. клинические рекомендации приобрели особый статус. Несмотря на то, что они не являются нормативными правовыми актами, они фактически стали обязательными к применению. Однако это касается, во-первых, только клинических рекомендаций так называемого нового поколения, которые разрабатываются и утверждаются в соответствии с приказами Минздрава России от 28 февраля 2019 г. № 103 и от 28 февраля 2019 г. № 104н. Во-вторых, несмотря на первоначальные планы законодателя ввести обязательность соблюдения клинических рекомендаций с 1 января 2022 г., было принято решение об их поэтапном внедрении ввиду их неготовности в полном объеме.

На основе клинических рекомендаций разрабатываются стандарты медицинской помощи (ч. 14 ст. 37 ФЗ № 323-ФЗ, приказ Минздрава России от 8 февраля 2018 г. № 53н). В настоящее время идет активная переработка всей линейки стандартов медицинской помощи.

По вопросу обязательности применения указанных и прочих документов следует отметить, что формально норма ч. 1 ст. 37 ФЗ № 323-ФЗ звучит так:

«Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи, оказываемой в рамках клинической апробации, организуется и оказывается:

- в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи;
- в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, утверждаемыми уполномоченным федеральным органом исполнительной власти и обязательными для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями;
- на основе клинических рекомендаций;
- с учетом стандартов медицинской помощи, утверждаемых уполномоченным федеральным органом исполнительной власти».

Однако ввиду терминологической неясности и отсутствия четкой иерархии обозначенных документов рекомендуется соблюдение их всех в равной мере, хотя с точки зрения юридических дисциплин порядки, положения и стандарты медицинской помощи являются обязательными к исполнению, в отличие от клинических рекомендаций. При этом сложившаяся практика (в том числе до 1 января 2022 г.) свидетельствует о том, что врачам в обязательном порядке следует оказывать медицинскую помощь именно на основе клинических рекомендаций. При расхождении клинических рекомендаций со стандартами медицинской помощи следует ориентироваться на стандарт медицинской помощи, но если это стандарт нового поколения.

Что касается различного рода практических рекомендаций, методических рекомендаций, то они не нашли своего места в ст. 37 ФЗ № 323-ФЗ, поэтому оказались вне правового поля, уступив место клиническим рекомендациям Минздрава России. На сегодняшний день целый ряд профессиональных медицинских сообществ переработал имеющиеся «старые» клинические рекомендации под новую форму, введенную Минздравом России, пройдя все этапы утверждения и одобрения.

Вопрос: Чем с точки зрения нормативных правовых актов должен руководствоваться врач при назначении лекарственных препаратов? Вправе ли врач назначать такие препараты, которые имеют зарегистрированные показания в инструкции, однако не входят в стандарт медицинской помощи или не предусмотрены в клинических рекомендациях?

Ответ: Согласно ст. 73 ФЗ № 323-ФЗ медицинский работник обязан назначать лекарственные препараты в соответствии с утвержденным порядком их назначения. В настоящее время такой порядок утвержден приказом Минздрава России от 14 января 2019 г. № 4н.

Из положений данного порядка, а также из ряда иных норм нормативных правовых актов следует, что инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата обладает нормативным характером, и медицинские работники по общему правилу должны назначать лекарственные препараты в соответствии с инструкцией.

Что касается назначений off-label, т. е. «вне инструкции», то они стали допустимы в клинических рекомендациях и маркируются в них знаком #. Однако соответствующая нормативная база в России еще не сформирована, что влечет за собой риски юридической ответственности.

В то же время не любое назначение в соответствии с инструкцией является законным: из ч. 15 ст. 37 ФЗ № 323-ФЗ следует, что назначение лекарственных препаратов должно осуществляться на основе клинических рекомендаций и с учетом стандартов медицинской помощи. Назначение иных лекарственных препаратов, не входящих в соответствующие стандарты медицинской помощи или клинические рекомендации, допускается по решению врачебной комиссии исключительно в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям). То есть, следуя требованиям регулятора, в первую очередь следует назначать препараты, прописанные в клинических рекомендациях и стандартах, а в случае индивидуальной непереносимости или по жизненным показаниям можно рассмотреть другой препарат.

То есть если врач самостоятельно, без созыва врачебной комиссии решит отступить от стандарта медпомощи или клинических рекомендаций, то это будет нарушением закона, даже несмотря на то, что препарат назначается не off-label, а по показаниям в инструкции.

При этом следует учитывать, что платные медицинские услуги могут оказываться по просьбе пациента в объеме, превышающем объем стандарта медицинской помощи (ч. 4 ст. 84 ФЗ № 323-ФЗ). Следовательно, частные клиники вправе выходить за рамки стандартов и применять лекарственные препараты, которые в них не входят. Такое допущение не распространяется на клинические рекомендации, однако, как уже было сказано выше, лекарственные препараты допустимо назначать сверх клинических рекомендаций по решению врачебной комиссии, при наличии медицинских показаний и противопоказаний к приему рекомендуемых препаратов.

Вопрос: Какая правовая ответственность может наступить для медицинской организации или врача, если врач назначил иные лекарственные препараты, не входящие в стандарт медпомощи или не предусмотренные соответствующими клиническими рекомендациями? Что будет, если после такого назначения пациент подал жалобу на ухудшение самочувствия, появление нежелательных явлений и т. д.?

Ответ: Правоохранительные органы могут квалифицировать медицинскую помощь, не соответствующую клиническим рекомендациям и стандартам медицинской помощи, как оказание услуг, не отвечающих требованиям безопасности и качества. Соответственно, назначение различных лекарственных препаратов в рамках инструкций по медицинскому применению, но не предусмотренных клиническими рекомендациями / стандартами медпомощи, может быть расценено как нарушение права пациента на качественную и безопасную медицинскую помощь.

В указанном случае существуют риски не только гражданско-правовой ответственности для медорганизации, но и риски дисциплинарной и даже уголовной ответственности для медработника.

Важно отметить, что обычно ответственность возникает при наступлении тех или иных негативных последствий. Однако бывают исключения.

Так, даже в случае отсутствия негативных последствий для здоровья пациента врач теоретически может быть привлечен к уголовной ответственности по ч. 1 ст. 238 УК РФ.

Если же речь идет о причинении тяжкого вреда здоровью пациента или его смерти, то, также теоретически, действия медработника могут быть квалифицированы, в зависимости от обстоятельств дела, по ч. 2 ст. 238, ч. 2 ст. 109 или ч. 2 ст. 118 УК РФ.

При этом необходимо подчеркнуть, что не любое нежелательное явление или ухудшение здоровья, на которое жалуется пациент, будет свидетельствовать об оказании ненадлежащей медицинской помощи. В определенных случаях ухудшение здоровья пациента укладывается в границы обозначенных в инструкции возможных побочных действий препарата. Для привлечения медработника к ответственности должна быть доказана противоправность его действий, повлекшая за собой негативные последствия для здоровья пациента: т. е. должно быть доказано, что негативные последствия для здоровья пациента связаны с назначением неправильно подобранного лекарственного препарата. Это вопросы судебно-медицинской экспертизы.

При разрешении обозначенных вопросов экспертизы будут учитывать правомерность назначения лекарственного препарата. С одной стороны, это в первую очередь инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата, поскольку именно она в качестве официального источника определяет информацию о препарате, его свойствах, показаниях и противопоказаниях к применению. С другой стороны, как уже отмечено выше, при назначении препарата врачу необходимо ориентироваться в большей степени на клинические рекомендации и стандарты медицинской помощи. Если лекарственный препарат не входит в указанные документы Минздрава России, то его назначение (даже согласно инструкции и даже при решении врачебной комиссии) может быть квалифицировано как ненадлежащее. Таким образом, данный вопрос в настоящее время остается дилеммой, до конца не разъясненной законодателем. В связи с этим сложно однозначно ответить на вопрос — может ли в подобной ситуации наступить ответственность.

Вопрос: Как должен осуществляться контроль за исполнением клинических рекомендаций и стандартов медицинской помощи на уровне первичного амбулаторного звена? К примеру, внешние и внутренние аудиты и др.?

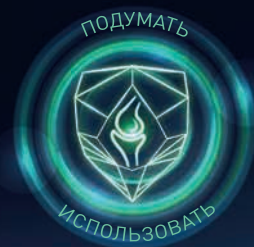
Ответ: В целях выявления нарушений при оказании медпомощи, в том числе оценки правильности выбора метода лечения и соответствия лечения клиническим рекомендациям и стандартам, проводится экспертиза качества медицинской помощи. При этом оценивается медпомощь, оказанная как в рамках ОМС (приказ Минздрава России от 19 марта 2021 г. № 231н), так и вне ОМС (приказ Минздрава России от 16 мая 2017 г. № 226н).

Соответственно, видами контроля (надзора), предметом которых является, в том числе, соблюдение клинических рекомендаций и (или) стандартов медицинской помощи, являются (ст. 85 ФЗ № 323-ФЗ):

- ♦ контроль объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по ОМС застрахованным лицам, а также ее финансового обеспечения страховыми медорганизациями, федеральными и территориальными фондами ОМС;

ХОНДРОГАРД®

АКТИВНАЯ ЗАЩИТА ОТ ОСТЕОХОНДРОЗА И ОСТЕОАРТРИТА



БРЕНД № 1
среди инъекционных
препаратов
Хондроитина сульфата²

СПОСОБСТВУЕТ:

УМЕНЬШЕНИЮ
БОЛИ¹

СОХРАНЕНИЮ
ХРЯЦА¹

УЛУЧШЕНИЮ
ПОДВИЖНОСТИ СУСТАВОВ¹

ХС* включен
в клинические
рекомендации
МЗ РФ 2020^{4,5}, 2021^{6,7}



ЛП-Н (000042)-(РГ-РУ)

ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТ

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

- ОБШИРНАЯ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА^{3,4,5,6,7}
- УДОБНАЯ УПАКОВКА № 25 НА КУРС ЛЕЧЕНИЯ

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Хондрогард®, РУ ЛП-Н (000042)-(РГ-РУ) от 19.03.2020.
2. Согласно данным баз ООО «АЙКЬЮВИА Солюшнс» «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ», «Бюджетный аудит (искл. ДЛО и РЛО) в РФ», «ДЛО (ОНЛС/ВЗН) в РФ» и «Региональная льгота в РФ», по итогам 2020 года бренд Хондрогард® является лидером по объему продаж в упаковках и в рублях в оптовых ценах среди лекарственных препаратов группы M01AX25 «Хондроитина сульфат» (классификация АТХ) в лекарственных формах для парентерального введения. Источник: данные ООО «АЙКЬЮВИА Солюшнс», полученные из баз данных: «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ», «Бюджетный аудит (искл. ДЛО и РЛО) в РФ», «ДЛО (ОНЛС/ВЗН) в РФ» и «Региональная льгота в РФ», февраль 2021 года.
3. Торшин И.Ю., Лиля А.М., Наумов А.В., Кочиш А.Ю., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Сарвилина И.В., Галустян А.Н., Громов А.Н., Хаджидис А.К., Васильева Л.В., Евстратова Е.Ф., Удовика М.И., Громова О.А. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогард. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2020; 13 (4): 388–399. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farpharmakoekonomika.2020.066>.
4. Уровень убедительности рекомендации А [уровень достоверности доказательств 1]. Клинические рекомендации МЗ РФ «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста», – 2020. – 122 с. URL: [g.rosminzdrav.ru/#/recomend/616](http://rosminzdrav.ru/#/recomend/616).
5. Уровень убедительности рекомендации А [уровень достоверности доказательств 1]. Клинические рекомендации МЗ РФ «Падения у пациентов пожилого и старческого возраста», – 2020. – 80 с. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/600>.
6. Уровень убедительности рекомендаций В [уровень достоверности доказательств 2]. Клинические рекомендации МЗ РФ «Гонартроз», https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/667_1
7. Уровень убедительности рекомендаций А [уровень достоверности доказательств 1]. Клинические рекомендации МЗ РФ «Коксартроз», https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/666_1

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Реклама

*ХС-хондроитина сульфат



- ♦ федеральный государственный контроль (надзор) качества и безопасности медицинской деятельности осуществляется Росздравнадзором и его территориальными органами;

- ♦ ведомственный контроль качества и безопасности медицинской деятельности осуществляется федеральными органами исполнительной власти и органами исполнительной власти субъектов РФ в подведомственных им медорганизациях.

Таким образом, внешний контроль за исполнением клинических рекомендаций и (или) стандартов медицинской помощи, в том числе в части назначения лекарственных препаратов на уровне первичного амбулаторного звена, может осуществляться посредством контрольных мероприятий в рамках означенных видов контроля.

При этом важную роль в предупреждении нарушений при оказании медицинской помощи играет также внутренний контроль качества и безопасности медицинской деятельности (действующие требования к его организации и проведению утверждены приказом Минздрава России от 31 июля 2020 г. № 785н).

Соответственно, для контроля законного назначения лекарственных препаратов руководству медорганизации следует надлежащим образом организовать систему внутреннего контроля.

В зависимости от вида медицинской организации по решению ее руководителя внутренний контроль организуется и проводится комиссией (службой) по внутреннему контролю, включающей работников медорганизации, и (или)

уполномоченным лицом по качеству и безопасности медицинской деятельности. Для осуществления мероприятий внутреннего контроля могут привлекаться также научные и иные организации, ученые и специалисты.

Список рекомендованной литературы

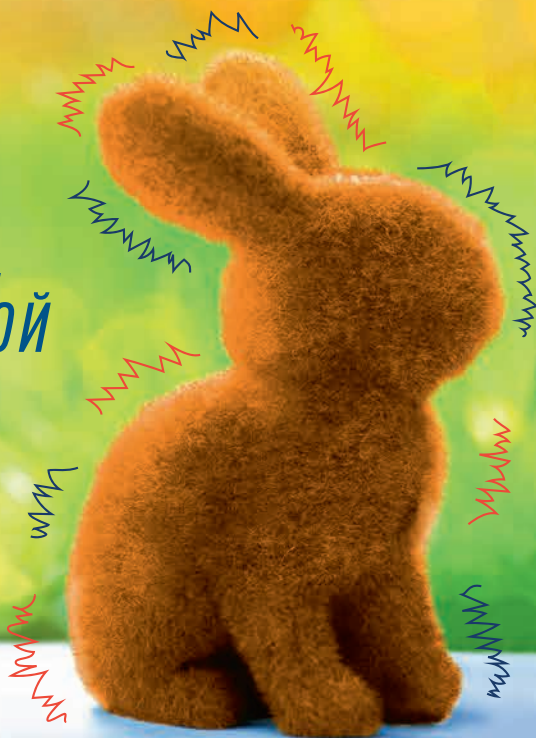
1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению остеоартроза. 2013 г. (Электронный ресурс.) URL: <https://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii> (дата обращения: 15.02.2022).
2. Клинические рекомендации Минздрава России. Гонартроз. 2021. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/667_1 (дата обращения: 10.03.2022).
3. Клинические рекомендации Минздрава России. Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста. 2020. (Электронный ресурс.) URL: <https://cr.rosminzdrav.ru/#!/recommend/1033>. (дата обращения: 10.03.2022).
4. Клинические рекомендации Минздрава России. Коксартроз. 2021. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/666_1 (дата обращения: 10.03.2022).
5. Клинические рекомендации Минздрава России. Падения у пациентов пожилого и старческого возраста. 2020. (Электронный ресурс.) URL: <https://cr.rosminzdrav.ru/#!/recommend/1030> (дата обращения: 10.03.2022).
6. Приказ Минздрава России от 18.11.2021 № 1067н (зарегистрирован 11.01.2022, № 66809) «Об утверждении стандарта медицинской помощи пациентам пожилого и старческого возраста при хронической боли (диагностика и лечение)». (Электронный ресурс.) URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202201110007> (дата обращения: 15.02.2022).
7. Письмо Минздрава России от 20.05.2021 № 17-4/И/1-7530 «Об обеспечении готовности медицинских организаций к переходу на работу в соответствии с клиническими рекомендациями с 1 января 2022 года». (Электронный ресурс.) URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400793681/#review> (дата обращения: 15.02.2022).
8. Проект акта «Об утверждении порядка поэтапного перехода медицинских организаций к оказанию медицинской помощи на основе клинических рекомендаций, разработанных и утвержденных в соответствии с частями 3, 4, 6-9 и 11 статьи 37 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». (Электронный ресурс.) URL: <https://regulation.gov.ru/projects#npa=120691> (дата обращения: 15.02.2022).

РОКОНА®

МОЩНЫЙ ИНГИБИТОР
ОБРАТНОГО ЗАХВАТА
СЕРОТОНИНА

ФЛУВОКСАМИН 50 и 100 мг

НЕ БОЙСЯ,
Я С ТОБОЙ



- для терапии депрессий различного генеза (в том числе тревожных и диссомнических) и обсессивно-компульсивных расстройств^{1,2}
- обладает высоким сродством к Сигма-1 рецепторам, действуя как их агонист¹
- производится только из европейской субстанции³



РУ ЛП-000824

АО «Рафарма», 115201, г. Москва, Каширское шоссе, д. 22, кор. 4; +7 (495) 730-16-46, rafarma@rafarma.ru

1. Инструкция по медицинскому применению.
2. Westenberg HG, Sandner C. Tolerability and safety of fluvoxamine and other antidepressants. Int J Clin Pract. 2006;60(4):482-91.
3. Сведения из Государственного реестра лекарственных средств (сайт grls.rosminzdrav.ru). Фармацевтическая субстанция флувоксамин производства Синтон.с.р.о., Чехия

Информация предназначена для медицинских, фармацевтических работников



РАФАРМА

14-15
апреля
2022

II конгресс
с международным участием

МОСКОВСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ



Здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, 36

Уважаемые коллеги!

14-15 апреля 2022 года в Москве пройдет II конгресс с международным участием «Московская ревматология»

Руководитель проекта: *Загребнева Алена Игоревна, главный внештатный специалист ревматолог Департамента здравоохранения г. Москвы, заведующая отделением ревматологии 2 ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ», доцент кафедры общей терапии ФУВ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, к.м.н.*

Научный организатор



автономная
некоммерческая
организация
ВЫСШАЯ
РЕВМАТОЛОГИЯ

При поддержке



ГОРОДСКАЯ
КЛИНИЧЕСКАЯ
БОЛЬНИЦА №52

Научная программа посвящена наиболее актуальным вопросам диагностики, лечения и профилактики ревматологических заболеваний - таких как ревматоидный артрит, подагра, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит/ПсСпА, системная красная волчанка, системная склеродермия, васкулиты и др.

С докладами выступят главные специалисты Департамента здравоохранения города Москвы, руководители учреждений здравоохранения федерального и регионального уровней, ведущие международные эксперты и представители медицинской науки.

Выставочная экспозиция представит продукцию ведущих производителей и дистрибьюторов лекарственных средств, медицинской техники, изделий медицинского назначения, медицинских издательств.

Конгресс проходит в рамках проекта «Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение»

Адрес и место проведения

г. Москва, ул. Новый Арбат, дом 36, здание Правительства Москвы, секторальные залы А, В, С

Вход на мероприятие по пригласительным билетам

Конгресс сопровождается онлайн трансляцией на сайте www.imfd.ru

Организационно-технический исполнитель

Информационно-выставочное агентство

ООО «ИнфоМедФарм Диалог»

127055, Москва, ул. Сущевская, д.25, стр.1

Тел.: (495)797-62-92, (499)750-07-27

Сайт: www.imfd.ru

Координатор проекта: Иванова Евгения, e-mail: ivanova@imfd.ru / тел. доб.:121

Менеджеры проекта: Мигунова Нина, e-mail: nina@imfd.ru / тел. доб.:120

Беляева Мила, e-mail: mila@imfd.ru / тел. доб.:122

