

Симпозиум

Коллоквиум


ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ. ГЕПАТОЛОГИЯ

- Гастрит после эрадикации *Helicobacter pylori*
- Синдром раздраженного кишечника
- Коррекция липидных нарушений у больных желчно-каменной болезнью и холестерином желчного пузыря
- К вопросу о панкреатите
- Труднорубцующиеся гастродуоденальные язвы

КАРДИОЛОГИЯ. РЕВМАТОЛОГИЯ

- Ревматическая полимиалгия и гигантоклеточный артериит
- Дисплазия соединительной ткани
- Больные сахарным диабетом и сердечной недостаточностью
- Острый коронарный синдром

Страничка педиатра

- Трепетания и фибрилляции предсердий в детском возрасте

Актуальная тема

- Метаболические нарушения у женщин на фоне дефицита эстрогенов
- Беременные с генитальной герпетической инфекцией

Клиническая фармакология

- Антигистаминные средства первого и второго поколений

Новости фармрынка

- Лечение детей с редкой и тяжелой формой артрита

Клинические исследования

- Метаболический синдром у детей
- Пробиотические продукты
- Базисная противовоспалительная терапия при раннем ревматоидном артрите
- Современная терапия заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей
- Особенности терапии функционального панкреатического расстройства сфинктера Одди
- Влияние полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность использования ингибиторов протонной помпы в лечении ГЭРБ

ISSN 1560-5175





Париет - лидер среди ингибиторов протонной помпы по скорости антисекреторного эффекта



Регистрационное удостоверение П №011880/01 от 09.10.2008

Действует с ПЕРВЫХ ЧАСОВ приема¹

- + Обеспечивает **ОПТИМАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ pH** днем и ночью²⁻⁵
- + **МОЩНОЕ АНТИСЕКРЕТОРНОЕ** действие^{4,6-7}
- + Оптимальный профиль **БЕЗОПАСНОСТИ**^{8,9}
- + Эффективен для **ВСЕХ ФОРМ** рефлюксной болезни

= ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ ЛЕЧЕНИЯ ГЭРБ

1. Tolman KG et al. Expert Opin Pharmacother 2000; 1(6):1171-94. 2. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Болезни пищевода М. 2000. С. 18-70. 3. Pantoflickova D. et al. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17: 1507-1514. 4. Robinson M. et al. Drugs 2003; 63: 2739-54. 5. Лопина О.Д. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002, №2. С. 38-44. 6. Saitoh T. et al. Presented at DDW 2000, abstract 2579. 7. Williams MP et al. Aliment Pharmacol Ther. 1998; 12: 1079-89. 8. McCoil KEL, Kennerley P., Digest Dis. 2002; 34: 461-467. 9. Ishizaki T., Horai Y. Aliment Pharmacol Ther. 1999; 13 (suppl): 27-36.

За полной информацией по препарату обращаться:
121614, Москва, ул. Крылатская, д.17, корп.2,
Тел.: 8 (495) 755-83-57, факс: 8 (495) 755-83-58
или звонить на бесплатный номер по России 8-800-700-88-10

Перед использованием ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата



PAR/tab/ADS/Nov2010/Rus328

The Practitioner Лечащий Врач

№7/22.8.2011

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОРИрина Ахметова, proektiv@osp.ru**НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР**

Елена Шварц

КОРРЕКТОР

Наталья Данилова

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Мария Кирдакова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА

Оксана Шуранова

Тел.: (495) 619-1130, 725-4780

Факс: (495) 725-4783, E-mail: pract@osp.ru<http://www.lvrach.ru>**МАРКЕТИНГ**

Екатерина Сергеева

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ

Галина Блохина

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Издательство «Открытые Системы»

123056, Москва, Электрический пер.,

д. 8, строен. 3

© 2010 Издательство «Открытые Системы»
Все права защищены.

Издание зарегистрировано в Государственном

комитете Российской Федерации по печати

25.12.97. Регистрационный номер 016432

**Журнал входит в перечень изданий,
рекомендованных ВАК**

Подписные индексы по каталогам:

Почта России — 99479, Пресса России — 38300

РЕКЛАМА

ООО «Рекламное агентство «Чемпион»»

Светлана Иванова, Майя Андрианова,

Елена Бахирева, Алена Балакина

Тел.: (499) 253-7273

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

ООО «ОСП-Курьер», тел.: (495) 725-4785

Отпечатано в ООО «Богородский

полиграфический комбинат»

142400, Московская область, г. Ногинск,

ул. Индустриальная, д. 40б,

тел.: (495) 783-9366, (49651) 73179

Журнал выходит 11 раз в год.

Заказ № 831

Тираж 50 000 экземпляров.

Цена свободная.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Все
исключительные (имущественные) права с момента получения
материалов от авторов принадлежат редакции.Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактуру
и сокращение текстов.Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. Полное или частичное воспроизведение или
размножение каким бы то ни было способом материалов,
опубликованных в настоящем издании, допускается только
с письменного разрешения издательства «Открытые Системы».

Иллюстрации — Stock.XCHNG.

**ПРЕЗИДЕНТ**

Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина

ДИРЕКТОР ПО МАРКЕТИНГУ

Ольга Аралова

Уважаемые коллеги!

Все хорошее, как правило, быстро заканчивается. Позади осталось теплое лето, пора отпусков и летней загородной жизни. Август мы встречаем выпуском очередного номера журнала «Лечащий Врач», ведущими темами которого стали «Кардиология», «Ревматология» и «Гастроэнтерология». Я с удовольствием рекомендую особенно внимательно прочитать прекрасную статью проф. Александра Михайловича Шилова «Острый коронарный синдром, патофизиология и лечение». В статье приведены рекомендации Европейского общества кардиологов, Европейского совета реаниматологов, а также Американской коллегии и ассоциации кардиологов, согласно которым тактика ведения больных с острым коронарным синдромом предусматривает временной интервал вызов/осмотр не более 60 мин, а при поступлении в стационар — не более 20 мин. Подобная оперативность в оказании специализированной помощи в нашей стране, к сожалению, наблюдается не всегда. И тем отрадней, когда встречаешь лечебное учреждение, которое показывает мировые стандарты в оказании медицинской помощи населению. В данном случае я имею в виду клинику «Медицина» под руководством член-корр. РАМН, проф. Г.Е. Ройтберга. В этом году клиника получила аккредитацию по самым надежным международным стандартам оказания медицинской помощи Joint Commission International, которой удостоены только 440 клиник во всем мире.

В августе Григорий Ефимович отмечает свой 60-летний юбилей. От всех сотрудников редакции журнала «Лечащий Врач» хочу поздравить Григория Ефимовича с этой знаменательной датой и пожелать здоровья, долгих лет жизни и новых достижений!

*С уважением,
главный редактор и руководитель
проекта «Лечащий Врач»
Ирина Брониславовна Ахметова*



Редакционный совет

А. А. Баранов, д. м. н., профессор, академик РАМН,
кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии факультета ФППО педиатров,
ММА им. И. М. Сеченова, Москва

А. Л. Верткин, д. м. н., профессор,
кафедра клинической фармакологии и внутренних болезней, МГМСУ,
ННПО скорой медицинской помощи, Москва

В. Л. Голубев, д. м. н., профессор,
кафедра нервных болезней ФППО врачей, ММА им. И. М. Сеченова, Москва

И. Н. Денисов, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины,
ММА им. И. М. Сеченова, Москва

И. Я. Конь, д. м. н., профессор, академик РАЕН,
НИИ питания РАМН, Москва

Н. А. Коровина, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РМАПО, Москва

В. Н. Кузьмин, д. м. н., профессор,
кафедра репродуктивной медицины и хирургии, МГМСУ, Москва

В. И. Маколкин, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН,
кафедра факультетской терапии № 1, лечебный факультет,
ММА им. И. М. Сеченова, Москва

Г. А. Мельниченко, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН,
Институт клинической эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва

Т. Е. Морозова, д. м. н., профессор,
кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФППО,
ММА им. И. М. Сеченова, Москва

Л. С. Намазова-Баранова, д. м. н., профессор,
НЦЗД РАМН, кафедра аллергологии и клинической иммунологии ФППО педиатров,
ММА им. И. М. Сеченова, Москва

Е. Л. Насонов, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт ревматологии, Москва

Г. И. Нечаева, д. м. н., профессор, кафедра внутренних болезней и семейной медицины,
ОмГМА, Омск

В. А. Петеркова, д. м. н., профессор,
Институт детской эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва

В. Н. Прилепская, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва

Г. Е. Ройтберг, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, кафедра семейной
медицины, РГМУ, Москва

Г. А. Самсыгина, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РГМУ, Москва

В. И. Скворцова, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН,
кафедра неврологии и нейрохирургии, РГМУ, Москва

В. П. Сметник, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва

Г. И. Сторожаков, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра госпитальной терапии,
РГМУ, Москва

А. Г. Чучалин, д. м. н., профессор, академик РАМН, НИИ пульмонологии, Москва

Н. Д. Ющук, д. м. н., профессор, академик РАМН,
кафедра инфекционных болезней, МГМСУ, Москва

Состав редакционной коллегии:

М. Б. Анциферов /Москва/

Н. Г. Астафьева /Саратов/

З. Р. Ахмедов /Махачкала/

С. В. Бельмер /Москва/

Ю. Я. Венгеров /Москва/

Н. В. Болотова /Саратов/

Г. В. Волгина /Москва/

Ю. А. Галлямова /Москва/

Н. А. Геппе /Москва/

Т. М. Желтикова /Москва/

С. Н. Зоркин /Москва/

Г. Н. Кареткина /Москва/

С. Ю. Калинин /Москва/

Е. Н. Климова /Москва/

Я. И. Левин /Москва/

М. А. Ливзан /Омск/

Е. Ю. Майчук /Москва/

Д. Ш. Мачарадзе /Москва/

С. Н. Мехтеев /С.-Петербург/

Ю. Г. Мухина /Москва/

Ч. Н. Мустафин /Москва/

А. М. Мкртумян /Москва/

С. В. Недогода /Волгоград/

Г. А. Новик /С.-Петербург/

В. А. Ревякина /Москва/

Е. Б. Рудакова /Омск/

Т. В. Сологуб /С.-Петербург/

А. И. Синопальников /Москва/

В. М. Студеникин /Москва/

В. В. Смирнов /Москва/

Г. Д. Тарасова /Москва/

Л. Г. Турбина /Москва/

Н. В. Торопцова /Москва/

Е. Г. Филатова /Москва/

Н. В. Чичасова /Москва/

М. Н. Шаров /Москва/

В. Ю. Шило /Москва/

А. М. Шилов /Москва/

Л. Д. Школьник /Москва/

П. Л. Щербаков /Москва/

Л. А. Щеплягина /Москва/

П. А. Щеплев /Москва/

Лечащий Врач

The Practitioner

Основан в 1868 г.

Август 2011, № 7

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Новости

Симпозиум



Коллоквиум



Страничка педиатра

Актуальная тема

Клиническая фармакология

Новости фармрынка

Клинические исследования

Alma mater

Достижения, события, факты	4
Гастрит после эрадикации <i>Helicobacter pylori</i> — простые следы или серьезные последствия?/ М. А. Ливзан, С. И. Мозговой, А. В. Кононов	7
Патогенетические подходы в лечении синдрома раздраженного кишечника/ Н. А. Агафонова, Э. П. Яковенко, А. С. Прянишникова, А. В. Яковенко, А. Н. Иванов	10
Целесообразность комплексного подхода при коррекции липидных нарушений у больных желчно-каменной болезнью и холестерозом желчного пузыря/ В. П. Гаценко, Е. Р. Атькова, Р. А. Иванченкова	15
К вопросу о панкреатите/ П. Л. Щербаков	20
Труднорубцующиеся гастродуоденальные язвы/ О. Н. Минушкин, Л. В. Масловский	25
Ревматическая полимиалгия и гигантоклеточный артериит/ С. И. Овчаренко, И. С. Щендрин, М. П. Троицкая	29
Состояние гемодинамики малого круга кровообращения у пациентов с дисплазией соединительной ткани/ Г. И. Нечаева, Ю. В. Терещенко, М. В. Вершинина, И. В. Друк	34
Проблемы комбинированной терапии у больных сахарным диабетом и сердечной недостаточностью: гипогликемии/ Ан. А. Александров, И. И. Чукаева, О. А. Шацкая, С. С. Кухаренко, Е. Н. Дроздова, М. Н. Ядрихинская	38
Острый коронарный синдром, патофизиология и лечение/ А. М. Шилов	44
Под стекло/ в помощь практикующему врачу	48
Механизмы развития и поддержания трепетания и фибрилляции предсердий в детском возрасте/ М. А. Школьникова, Е. П. Дикевич, Е. К. Ерастова	50
Патогенетическое обоснование терапии метаболических нарушений у женщин на фоне дефицита эстрогенов/ Л. В. Коваленко, Л. Д. Белоцерковцева, Е. В. Корнеева	56
Диагностические критерии различных патологических состояний картины фации сыворотки крови у беременных с генитальной герпетической инфекцией/ А. Ю. Скобенников, А. М. Торчинов, С. Г. Цахилова, А. И. Сергеев	62
Обзор антигистаминных средств первого и второго поколений, рациональный подход к использованию в клинической практике/ О. Б. Полосьянц	66
Лечение детей с редкой и тяжелой формой артрита	70
Состояние поджелудочной железы при метаболическом синдроме у детей/ Е. И. Алешина, М. М. Гурова, В. П. Новикова, М. Ю. Комиссарова, Е. А. Усыченко	71
К вопросу о роли пробиотических продуктов в профилактике заболеваний и сохранении здоровья человека/ Д. В. Усенко	74
Анализ ответа на базисную противовоспалительную терапию при раннем ревматоидном артрите и возможности дифференцированного подхода к выбору препаратов (результаты трехлетнего наблюдения)/ Г. А. Хачкинаев, И. О. Соколов, И. Е. Лысенко, О. И. Нахрацкая	79
Современная терапия заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей у лиц молодого возраста с избыточной массой тела/ Г. Я. Хисматуллина, Л. В. Волевач, Г. А. Хакамова, М. А. Быченкова	83
Особенности терапии функционального панкреатического расстройства сфинктера Одди у пациентов с жировой болезнью печени на фоне алиментарной формы ожирения/ В. Б. Гриневич, Е. И. Сас, Ю. А. Кравчук, О. И. Ефимов	87
Влияние полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность использования ингибиторов протонной помпы в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни/ И. В. Маев, П. А. Белый, Е. Г. Лебедева	93
Последипломное образование	96

Отчет о Четвертом Кубке Москвы по футболу среди врачей

В последнее десятилетие в сообществе московских врачей появлялось достаточно много интересных идей и даже проводились спортивные мероприятия, которые, к сожалению, не превращались в традицию. Чаще всего основной причиной становилась банальная нехватка средств и организационной поддержки со стороны руководства клиник. Стоит отметить, что не менее важной причиной являлась и инертность самих врачей, мешающая проводить регулярные турниры.

В настоящее время в Москве проводятся только два регулярных турнира по футболу среди врачей: Кубок на призы администрации ГКБ № 67 и Кубок Первой Градской больницы.

Турнир был приурочен ко Дню медицинского работника и собрал рекордное количество участников — 13 футбольных команд больниц, научно-исследовательских институтов и гостей из Общественной палаты при Президенте РФ.

Нужно отметить, что эти соревнования стали первыми из запланированной председателем комиссии по охране здоровья и экологии Общественной палаты профессором Е.Е.Ачкасовым акции «Врачи за здоровый образ жизни» и прошли при поддержке Департамента здравоохранения города Москвы и Объединения спортивных врачей.

Генеральным информационным партнером уже во второй раз стал научно-практический журнал «Лечащий Врач».

Сразу после церемонии открытия начались матчи в трех группах, на которые были разбиты все участники. Отличительной особенностью матчей этого Кубка была равная борьба практически во всех матчах, что свидетельствует о выравнивании класса участвующих команд.

В четвертьфиналы вышли команды ГКБ № 67, ГКУБ № 47, ГКБ № 33, Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, РОНЦ им. Н.Н.Блохина, ГКБ № 1, ГКБ № 31 и команда Общественной палаты.

На стадии плей-офф практически все матчи прошли в условиях упорной борьбы, о чем свидетельствуют и две серии послематчевых пенальти, в результате которых два фаворита турнира, занявшие в группах первое место, ГКБ № 67 и команда Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, уступили дорогу в полуфинал командам РОНЦ им. Н.Н.Блохина и ГКУБ № 47, которые на групповом этапе стали лишь третьими. Эти коллективы и составили первую пару полуфиналистов.

Во втором полуфинале встретились команды ГКБ № 1 и команда Общественной палаты — многими зрителями эта игра называлась досроч-



ным финалом, однако в финал реальный вышли представители Общественной палаты, обыгравшие «пироговцев» со счетом 3:2.

Их соперниками по финалу стали онкологи из РОНЦ им. Н.Н.Блохина, которые, играя практически без замен, обыгрывали более молодых и быстрых соперников за счет четкой оборонительной игры и как всегда блестящей игры своего голкипера Олега Сергеева, единогласно признанного лучшим вратарем Кубка.

Финальная игра проходила с преимуществом команды Общественной палаты, что и нашло отражение в итоговом результате — 3:2! Таким образом, Кубок обрел нового хозяина, ставшего в один ряд с командами ГКБ № 67, ГКБ № 1 и ГКБ № 12, становившимися победителями на прошедших турнирах.

В матче за третье место «пироговцы» обыграли команду-сенсацию из ГКУБ № 47, вышедшую из группы только по лучшим дополнительным показателям, оставив за бортом представителей НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского, а в четвертьфинале выбившую «сеченовцев». Очень радует, что появляются такие команды, на примере которых лишний раз приходит убеждение в значимости проводимых соревнований.

На церемонии закрытия команде-победительнице были вручены заслуженный Кубок и медали, а лучшим игроком турнира стал Игорь Долгих — сотрудник аппарата Общественной палаты.

В заключение хочется отметить активное участие в организации турнира проф. А.В.Каралкина и председателя профсоюзного комитета О.М.Григорьевой, благодаря которой все желающие могли получить красивые шарфы, посвященные турниру, а поддержка команды родной больницы была красочной и громкой!

Остается надеяться, что спортивные соревнования среди московских врачей станут регулярными и более массовыми.

Новое слово в лечении эректильной дисфункции

В мае 2011 года компания Eli Lilly представила в России свою последнюю разработку — новый препарат для лечения эректильной дисфункции Сиалис® 5 мг для ежедневного применения. На сегодняшний день это первый и единственный препарат, позволяющий восстановить эректильную функцию на постоянной основе.

Новая дозировка позволяет мужчине обрести полную свободу выбора момента интимной близости и уверенность в себе 24 часа в сутки, 7 дней в неделю. Эффективность препарата доказана в многочисленных клинических испытаниях.

Современные тенденции в урологии позволяют говорить о том, что будущее в лечении эректильной дисфункции за маленькими до-

зировками препаратов, которые эффективно и в короткие сроки возвращают мужчине полноценную сексуальную жизнь.

Дмитрий Пушкарь, главный уролог Министерства здравоохранения и социального развития РФ, полагает, что выход Сиалиса® 5 мг — это прорыв на рынке рецептурных средств против эректильной дисфункции: «Ежедневный прием этого лекарства позволяет мужчине с проблемой сексуальной слабости или просто неуверенности не быть зависимым от приема лекарства и обеспечить спонтанный секс в любое время, когда этого захочет пара».

По результатам Массачусетского исследования пожилых мужчин MMAS, ЭД встречается у 40% мужчин в возрасте 40–50 лет, у 50% — в возрасте 50–60 лет и у 70% мужчин старше 60 лет независимо от страны и этнической при-

надлежности. Сиалис® 5 мг появился во Франции, Португалии и Финляндии в 2006 году. Сегодня новинка также представлена в Германии, Южной Африке, Испании, Греции, Великобритании, США, Корее и Канаде. Стоит отметить, что при появлении во Франции, Португалии и Южной Африке Сиалис® 5 мг уже в первые месяцы продемонстрировал значительный рост. Теперь революционный метод лечения нарушения эректильной функции пришел и в Россию.

Первый всемирный день борьбы с гепатитом

В мире каждый двенадцатый человек инфицирован вирусами гепатита В или С, которые вызывают тяжелые поражения пе-

ВОЗВРАЩАЯ РАДОСТЬ НОВЫХ ОТКРЫТИЙ...

Препарат первого выбора при лечении жара и боли у детей*

- Для детей **с 3 месяцев до 12 лет**
- Без сахара, алкоголя и красителей
- Действует до **8 часов**



Нурофен® для детей.
Помогает избавиться от боли и жара.



* Методические рекомендации ФГУ "Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий".
Одобрено и рекомендовано "Российской ассоциацией педиатрических центров", 2008.

Реклама. Товар сертифицирован.
Пер. уг. П N014745/01, ЛСР-006017/08

чени и являются одной из главных причин рака печени и преждевременной смерти. Обсудить основные аспекты глобальной проблемы вирусных гепатитов собрались 28 июля 2011 года, в первый объявленный ВОЗ Всемирный день борьбы с гепатитом, пациенты, врачи, ученые и представители общественных организаций.

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) в мире сегодня более 350 млн человек инфицированы вирусом гепатита В и еще более 170 миллионов больны гепатитом С. Ежегодно от этих инфекций умирает около одного миллиона человек. Именно поэтому вирусные гепатиты являются одной из самых актуальных глобальных медицинских и социальных проблем.

28 июля 2011 года, в первый Всемирный день борьбы с гепатитом, Межрегиональная общественная организация содействия пациентам с вирусными гепатитами «Вместе против гепатита» собрала пресс-конференцию, на которой пациентам, врачам и ученым удалось обсудить основные социальные, демографические и медицинские аспекты проблемы вирусных гепатитов.

Открыл пресс-конференцию председатель правления Межрегиональной общественной организации содействия пациентам с вирусными гепатитами «Вместе против гепатита» Дмитрий Юрьевич Кононов. «Подавляющее большинство людей живет с опасным убеждением, что гепатит их никогда не коснется, что эта болезнь — где-то далеко. Гепатитом, как думают многие, болеют только жители стран Африки и Азии или асоциальные личности, употребляющие наркотики. Увы, но это не так. Каждый третий житель земли имеет признаки контакта с вирусами гепатитов, а каждый двенадцатый имеет хронический гепатит В или С и, соответственно, риск развития цирроза и рака печени. Пора признать, что гепатит касается каждого. И потому первый Всемирный день борьбы с гепатитом — это первый и очень важный шаг, который позволит привлечь внимание общества к проблеме гепатитов», — заявил он.

Частные клиники сегодня способны демонстрировать соответствие лучшим международным стандартам

13 июля в ОАО «Медицина» состоялась пресс-конференция, посвященная аккредитации по самым надежным международным стандартам оказания медицинской помощи Joint Commission International (JCI). «За 75 лет существования JCI только 440 лучшим медицинским учреждениям по всему миру присвоена аккредитация комиссии. Как правило, медицинские учреждения проходят долгий путь подготовки к аккредитации. Далеко не всем из них суждено пройти аттестацию, JCI строго следит за соответствием своим критериям и охраняет

свой бренд. Я был впечатлен, что российской клинике ОАО «Медицина» менее чем за год подготовки удалось получить аккредитацию JCI. Я связываю этот успех с долгой историей клиники «Медицина» и постоянным совершенствованием качества медицинской помощи», — отметил управляющий директор Европейского бюро Joint Commission International Карло Рампони (Carlo Ramponi, MD, MBA).

Президент ОАО «Медицина», член-корр. РАМН, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, лауреат премии Правительства РФ в области образования, заведующий кафедрой терапии и семейной медицины РГМУ Григорий Ройтберг подчеркнул, что признание клиники «Медицина» авторитетной комиссией JCI не случайно: «Наша клиника сертифицирована Международной организацией по стандартизации ISO 9001:2000, мы приняты в Ассоциацию «Ведущие клиники Швейцарии» (The Swiss Leading Hospitals), являемся лауреатами российских и международных наград. Аккредитация JCI — это результат многолетней системной работы по оказанию качественных медицинских услуг. Приоритетным критерием признания клиники комиссией JCI стал для нас принцип максимальной прозрачности и вовлечения пациента в процесс лечения. Наши пациенты имеют электронный доступ к своей истории болезни. Мы уважаем право пациента на «второе мнение» (second opinion) и стараемся вовлекать пациентов в процесс лечения».

Новое комбинированное средство для лечения гриппа и тяжелых форм ОРЗ

ТераФлю Экстра Лимон с повышенной дозой парацетамола (650 мг) рекомендуется применять для борьбы с симптомами тяжелых форм вирусных респираторных заболеваний, в том числе гриппа. Препарат обладает жаропонижающим, болеутоляющим действием, также позволяет уменьшить характерный болевой синдром при гриппе: боль за грудиной, головную боль, ломоту в мышцах и суставах, резь в глазах. Прием ТераФлю Экстра способствует уменьшению отечности слизистой носоглотки, восстановлению носового дыхания, снижению температуры и улучшению общего состояния больного.

Быстрый результат воздействия ТераФлю Экстра Лимон обеспечивается благодаря содержащимся в порошке компонентам: парацетамолу, фенирамину и фенилэфрину.

«При лечении гриппа и других ОРЗ одним из основных элементов лечебных схем является симптоматическая терапия — борьба с температурой, воспалением и симптомами боли, — комментирует Михаил Юрьевич Щелканов, доктор биологических наук, доцент, заведующий лабораторией ФГУ «НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского» Мин-

здравоохранения России. — Слишком высокая температура тела (выше 38,0–38,5 °C) вызывает развитие системных расстройств, которые существенно снижают возможности организма противостоять развитию инфекции. Именно поэтому снижение температуры и устранение других симптомов призвано не только облегчить страдания больного, но и является важным элементом комплексной терапии».

Укрепление партнерских отношений

Биофармацевтическая компания UCB Pharma приняла решение укреплять партнерские отношения с российскими компаниями. Заинтересованность в сотрудничестве с игроками отечественного рынка обусловлена его активным ростом, который, по прогнозам, может достигнуть в 2011 году 15%. Также на намерения UCB Pharma повлияли целевые программы правительства РФ, которые будут определять развитие фармацевтической отрасли до 2020 года.

Инновационные разработки и получившие признание лекарственные препараты производства UCB Pharma традиционно широко представлены на рынках США и Евросоюза. Однако сегодня компания определяет для себя стратегически приоритетным направлением и другие рынки — России, Китая, Мексики, Индии, Австралии, Южной Кореи, Японии и Турции. Эти восемь стран представляют интерес для UCB Pharma благодаря динамичному экономическому росту и целенаправленному совершенствованию систем здравоохранения.

Учитывая эти тенденции и придерживаясь дифференцированного подхода к ведению бизнеса в разных странах, UCB Pharma приняла решение о стратегическом партнерстве с российскими компаниями. Исполнительный директор и Председатель исполнительного комитета компании UCB Pharma Рок Доливо отметил: «Говоря о специфике крупных международных рынков, мы стремимся учитывать не только динамику их развития и потребности пациентов. Мы также четко определяем свои цели и пути их достижения, добываясь оптимального баланса бизнес-задач и вклада нашей компании в развитие здравоохранения многих стран».

В настоящее время UCB Pharma уже подписала соглашения с торговой компанией «Фармат», которая будет заниматься импортированием продукции UCB Pharma и ее дистрибуцией на отечественном рынке. Также установлено стратегическое партнерство с компанией «Бинофарм», которая заинтересована в сотрудничестве с UCB Pharma в отношении вторичной и первичной упаковки, иных производственных операций с активными ингредиентами и фармацевтическими субстанциями, а также в производстве, маркетинге и продажах лекарственных препаратов UCB Pharma в России.

Гастрит после эрадикации *Helicobacter pylori* — простые следы или серьезные последствия?

М. А. Ливзан, доктор медицинских наук

С. И. Мозговой, доктор медицинских наук

А. В. Кононов, доктор медицинских наук, профессор

ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России», Омск

Ключевые слова: НР-ассоциированная патология, нейтрофильная инфильтрация, профилактика рака желудка, антихеликобактерная терапия, канцерпревенция, Де-Нол, висмута трикалия дицитрат.

Эволюция взаимоотношений инфекции *Helicobacter pylori* (НР) и человечества насчитывает не одно тысячелетие [1]. За этот период сформировались механизмы взаимодействия инфекта и хозяина [2], позволяющие бактерии модулировать уровень кислотной продукции, поддерживая воспаление слизистой оболочки желудка. Насколько важно для клинициста правильно интерпретировать данные о воспалении в слизистой оболочке желудка, ассоциированном с НР? С одной стороны, наличие и выраженность воспалительного инфильтрата не определяет наличие у больного клинических симптомов диспепсии, возникающих вследствие нарушений желудочной секреции, гастродуоденальной моторики, висцеральной чувствительности, нередко обусловленных нервно-психическими факторами. Неслучайно поэтому ни одна из трех современных классификаций хронического гастрита («Сиднейская», 1990; «Хьюстонская», 1994; классификация OLGA, 2008) не содержит раздела, касающегося оценки клинических проявлений. Почему же тогда внимание клинициста сосредоточено на данных заключения патолога? Почему в процессе создания классификации хронического гастрита стало необходимым участие клиницистов? Ответ кроется в целевых установках классификационной системы — оценить состояние слизистой оболочки, дать характеристику воспалительного процесса для прогноза, на основе стандартизированного подхода дать возможность клиницисту персонализировать программу наблюдения больного хроническим гастритом [3].

Сегодня можно с уверенностью сказать, что НР как один из представителей «медленных» инфекций — не новая угроза и не старый друг, и эрадикация бактерии рассматривается как фрагмент протокола лечения пациентов с НР-ассоциированной патологией [4, 5]. Однако специфическое хроническое воспаление слизистой оболочки желудка не исчезает вместе с элиминацией возбудителя [6].

Персистенция воспалительного инфильтрата в условиях элиминации инфекта не просто биологический феномен. Сохранение воспаления означает и сохранение риска повреждения слизистой оболочки желудка, что имеет практическое значение. Так, инфильтрация слизистой оболочки нейтрофильными лейкоцитами сопровождается выработкой активных форм кислорода («оксидативный стресс»), что приводит к прямому и опосредованному через цитокины повреждению эпителия слизистой и служит фактором риска образования язв и эрозий. С другой стороны, длительное воздействие активных форм кислорода приводит к необратимым повреждениям ДНК, которые накапливаются с течением времени и создают «стартовую площадку» для развития рака желудка. В норме нейтрофильная инфильтрация исчезает спустя лишь 1 месяц после успешной эрадикации хеликобактерной инфекции. Несколько позднее, путем активации апоптоза, уменьшается количество лимфоцитов и плазматических клеток. Последними подвергаются редукции лимфоидные фолликулы собственной пластинки: железы, раздвинутые воспалительным инфильтратом, занимают прежнее место, исчезает феномен «неопределенной атрофии». Эти процессы, развиваясь асинхронно, отличаются и разной скоростью редукции воспаления.

В проспективном когортном исследовании с включением 181 больного

НР-ассоциированным гастритом, с синдромом диспепсии, период наблюдения с клинико-биопсийным контролем в динамике составил 1 год [7]. Уже через месяц после эрадикации НР было отмечено снижение прежде всего активности гастрита при более сдержанных темпах редукции мононуклеарной воспалительной инфильтрации. Выявлено, что выраженность признаков хронического воспаления в слизистой оболочке желудка уменьшалась медленнее у больных атрофическим гастритом, что согласуется с данными и других исследователей. В дальнейшем, наряду с регрессом воспалительного инфильтрата, происходило достоверное снижение индекса пролиферации и индекса апоптоза в эпителиоцитах слизистой оболочки желудка. С клинических позиций элиминация инфекта, способствуя нормализации темпов клеточного обновления, позволяет остановить прогрессирование предраковых изменений слизистой оболочки желудка, являясь мерой профилактики рака желудка.

Характерным для годичного постэрадикационного периода было «исчезновение» феномена неопределенной атрофии, что было связано с уменьшением плотности воспалительной инфильтрации и уходом пациентов в рубрику с истинной атрофией или без таковой. Вероятно, результаты ряда исследований, в которых у части пациентов обнаружено исчезновение атрофии слизистой оболочки желудка в течение 1–2 лет после эрадикации инфекта, обусловлены именно тем обстоятельством, что из наблюдения не были исключены пациенты с феноменом неопределенной атрофии. Вместе с тем имеются и данные исследований с более длительным периодом наблюдения (более 7–10 лет), обнадеживающие в отношении некоторой регрессии степени атрофии слизистой оболочки желудка при элиминации НР.

Контактная информация об авторах для переписки: mlivzan@yandex.ru

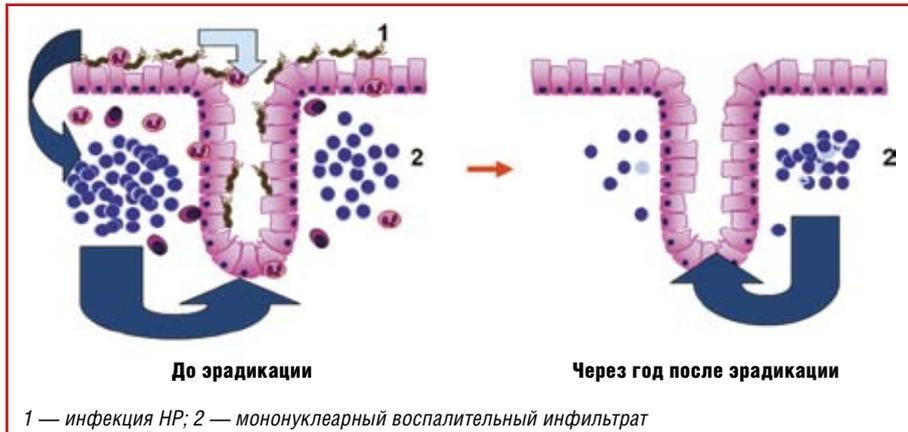


Рис. 1. Персистенция мононуклеарного воспалительного инфильтрата в постэрадикационном периоде – фактор, определяющий темпы клеточного обновления эпителиоцитов слизистой оболочки желудка

Анализ результатов гистологического исследования гастробиоптатов через 1 год от эрадикации инфекта позволил выявить три группы больных:

- восстановление структуры слизистой оболочки желудка (полная редукция воспалительных изменений слизистой оболочки желудка, содержание межэпителиальных лимфоцитов (1–5 на 100 эпителиоцитов) соответствует норме) отмечено у 24 (13,2%) пролеченных;
- частичный регресс воспалительных изменений при гистологическом исследовании гастробиоптатов выявлен у 106 (58,6%) больных;
- сохранение выраженности воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка и спустя 1 год после элиминации возбудителя зафиксировано у 51 (28,2%) пациента.

В отсутствие НР основным фактором, определяющим темп клеточного обновления в слизистой оболочке желудка, становится мононуклеарный воспалительный инфильтрат собственной пластинки слизистой оболочки (рис. 1), который

осуществляет реализацию программы апоптоза через систему FasL-FasR межэпителиального CD8-лимфоцита и мукоциты [8]. При анализе иммуногистохимических показателей клеточного обновления эпителиоцитов слизистой оболочки желудка у пациентов с различными вариантами течения постэрадикационного периода (восстановление структуры слизистой оболочки, уменьшение выраженности воспаления, персистенция воспалительного инфильтрата) выяснено, что показатели пациентов первой и третьей групп имеют статистически достоверные различия, что согласуется с полученными данными о существовании прямой корреляционной связи индекса апоптоза, индекса пролиферации эпителиоцитов и выраженностью мононуклеарной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки желудка.

Следует признать, что течение постэрадикационного периода хронического гастрита гетерогенно и определяется особенностями межклеточных взаимодействий воспалительного инфильтрата

и эпителия слизистой оболочки желудка, сложившимися еще на этапе формирования системы «инфект–хозяин».

Успешно проведенная антихеликобактерная терапия приводит к патоморфозу хронического НР-ассоциированного гастрита, что требует указания факта эрадикации возбудителя при формулировке диагноза. Такая стратегия не вступает в противоречие с общепринятой МКБ-10, но позволяет расширить представление об НР-ассоциированном хроническом гастрите.

Безусловно, проведение эрадикации несет в себе потенциал нормализации клеточного обновления, что, собственно, и является мерой канцерпревенции. Вместе с тем сохраняющаяся определенное время воспалительная инфильтрация слизистой оболочки желудка ассоциирована с возможностью повреждения клеток [9], в том числе и за счет повышенной активности ферментов перекисного окисления липидов — циклооксигеназы-2 (COX-2) и индуцибельной синтазы окиси азота (iNOS) — белков, участвующих в канцерогенезе в течение года после состоявшейся эрадикации [10].

Таким образом, для пациентов с эсхеликобактерным гастритом необходимо в программу курации включать курсы муко/цитопротективной терапии, позволяющей защитить клетки слизистой оболочки желудка от повреждающего действия продуктов воспаления с целью профилактики прогрессирования гастрита [11].

Группа муко/цитопротекторов сегодня включает несколько лекарственных средств (табл.), среди которых следует отдельно выделить терапевтические возможности висмута трикалия дицитрата (Де-Нола). В многочисленных исследованиях показано, что висмута трикалия дицитрат образует защитный слой на пораженных участках слизистой оболочки, предохраняя ее от воздействия агрессивных факторов, стимулирует секрецию слизи и гидрокарбоната, ингибирует активность пепсина, предохраняет эпителиальные факторы роста от распада, способствуя регенерации клеток эпителия, улучшает микроциркуляцию, стимулирует секрецию гастрозащитных простагландинов.

Накопленный в течение десятилетий опыт проведения эрадикационной терапии и последующего наблюдения больных с различными стадиями гастрита в постэрадикационном периоде позволил выявить еще одну проблему. В условиях уже сформировавшейся атрофии слизистой оболочки желудка элиминация инфекта не позволяет решить проблему кон-

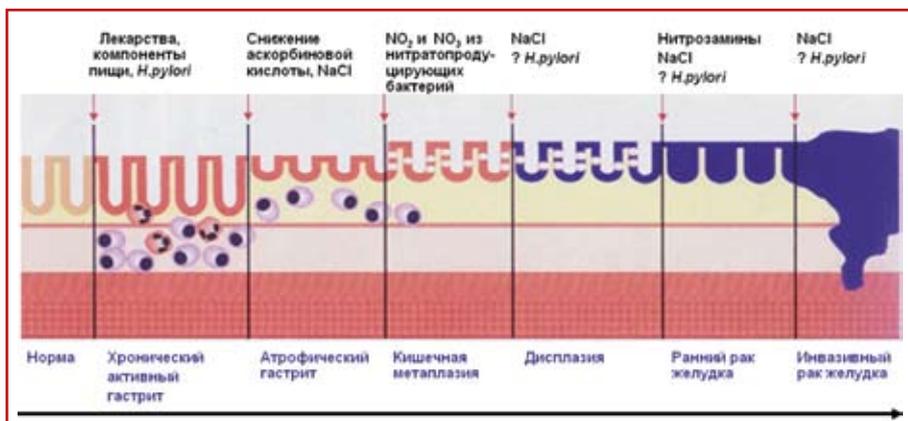


Рис. 2. Каскад Р. Correa (цит. по [15])

Сравнительная характеристика муко/цитопротекторов [12–14]

Механизм действия	Препараты			
	Висмута трикалия дицитрат	Сукральфат	Мизопростол	Пентоксифиллин
Повышение синтеза слизи и бикарбонатов	+			
Повышение синтеза простагландинов	+	+	+	
Антиоксидантный эффект	+			
Снижение содержания провоспалительных цитокинов (ТНФ-альфа)	+			+
Снижение активности пепсина	+	+		
Связывание желчных кислот	+/-	+		
Связывание с белками в зонах воспаления и некроза	+	+		
Улучшение микроциркуляции в слизистой оболочке (СО)	+		+	+
Повышение содержания эпидермального фактора роста	+			
Ингибирование NO-синтетазы и адгезии бактерий к СО ЖКТ	+			

таминации слизистой оболочки желудка не-НР микроорганизмами [12], в том числе *Helicobacter* spp. [13], *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus aureus*, с дополнительным стимулом к персистенции воспалительного инфильтрата, активизации процессов перекисного окисления липидов и выработкой бактериями нитрозаминов, несущих проканцерогенный потенциал [14]. Аналогичная картина может сформироваться и при естественном течении гастрита, известном клиницисту в качестве «каскада Р.Соггеа» (рис. 2).

Как быть в этой ситуации клиницисту? Выбрать лишь наблюдательную тактику? Проводить повторные курсы антибактериальной терапии? Вероятно, проведение крупных перспективных мультицентровых исследований позволит в дальнейшем найти ответ и на этот вопрос, определить целесообразность, компоненты и сроки такой терапии, но каковы наши возможности уже сейчас? Мы полагаем, что в такой ситуации клиницисту следует рассмотреть включение в программу курации пациента наряду с клинико-биопсийным контролем и проведение курсов терапии препаратами висмута. Во-первых, не являясь антибиотиком, висмута трикалия дицитрат подавляет активность бактериальной флоры без риска формирования резистентности, что успешно применяется уже в течение многих лет в стандартной эрадикационной терапии. Во-вторых, в условиях персистенции воспаления становятся необходимыми свойствами Де-Нола, влияющие на активность воспалительного процесса, а именно снижение содержания провоспалительных цитокинов и наличие антиоксидантного эффекта. Следует отметить, что эти свойства препарата успешно используются и при лечении других заболеваний, в т. ч. и кишечника. В-третьих, пациенты с атрофическим гастритом особенно нуждаются в мукоцитопротекторной терапии с повышением продукции слизи, простагландинов, улучшением микроциркуляции в слизистой оболочке желудка.

Таким образом, анализ данных литературы и результаты собственных исследований позволяют говорить о персистенции воспалительного инфильтрата после элиминации НР, при этом течение гастрита в постэрадикационном периоде определяется прежде всего сформировавшимся воспалением еще на этапе инфицирования хозяина НР. Сохранение воспалительного инфильтрата требует активной курации пациента для максимально полной и быстрой редукции изменений слизистой оболочки желудка и предотвращения про-

грессирования гастрита. Для эффективной и безопасной терапии больных в постэрадикационном периоде следует рассматривать в качестве препаратов выбора, особенно при атрофии слизистой оболочки желудка и высокой степени гастрита, препараты висмута (Де-Нол). ■

Литература

1. Amieva M. R. Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection / M. R. Amieva, E. M. El-Omar // *Gastroenterology*. 2008. Vol. 134, № 1. P. 306–323.
2. Ricci V., Romano M., Boquet P. Molecular cross-talk between *Helicobacter pylori* and human gastric mucosa. *World J Gastroenterol* 2011; 17 (11): 1383–1399.
3. Dai Y. C., Tang Z. P., Zhang Y. L. How to assess the severity of atrophic gastritis. *World J Gastroenterol* 2011; 17 (13): 1690–1693.
4. Malfertheiner P. Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* Infection Summary of the Maastricht-3 2005 Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O’Morain // *Business briefing: European gastroenterology review*. 2005. P. 59–60.
5. Осипенко, М. Ф. Программа для участковых терапевтов «эффективная эрадикация» / М. Ф. Осипенко и др. // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2008. № 2–3. С. М91.
6. Кононов А. В. Воспаление как основа *Helicobacter pylori*-ассоциированных болезней: от гастрита — до рака желудка / А. В. Кононов // *Труды II съезда Российского общества патологоанатомов*. М., 2006. С. 229–231.
7. Ливзан М. А. Течение хронического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori* в постэрадикационном перио-

- де / М. А. Ливзан, А. В. Кононов, С. И. Мозговой // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2007. № 5. С. 116–123.
8. Expression of HLA-DR, costimulatory molecules B7–1, B7–2, intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and Fas ligand (FasL) on gastric epithelial cells in *Helicobacter pylori* gastritis; influence of *H. pylori* eradication / A. Archimandritis [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* 2000. Vol. 119. P. 464–471.
9. Yoshimura T., Shimoyama T., Tanaka M., Sasaki Y., Fukuda S., Munakata A. Gastric mucosal inflammation and epithelial cell turnover are associated with gastric cancer in patients with *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Pathol* 2000; 53: 532–536.
10. Sung Soo Kim, Young Jick Sung, Min Kyoung Park et al. The Change of Cyclooxygenase-2 and Inducible Nitric Oxide Synthase in the Gastric Mucosa One Year after Eradication of *Helicobacter pylori* Korean *J Gastroenterol* 2008; 52: 286–292.
11. Tulassay Z., Herszenyi L. Gastric mucosal defense and cytoprotection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010 Apr; 24 (2): 99–108.
12. Takako Osaki, Katsuhiro Mabe, Tomoko Hanawa and Shigeru Kamiya. Urease-positive bacteria in the stomach induce a false-positive reaction in a urea breath test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection *Journal of Medical Microbiology* (2008), 57, 814–819.
13. Cynthia G. Goldman and Hazel M. Mitchell. *Helicobacter* spp. other than *Helicobacter pylori* 2010 Blackwell Publishing Ltd, *Helicobacter* 15 (Suppl. 1): 69–75.
14. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988; 48: 3554–3560.
15. Correa P. Chronic gastritis as a cancer precursor. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1984; 104: 131–6.

Патогенетические подходы в лечении синдрома раздраженного кишечника

Н. А. Агафонова, кандидат медицинских наук, доцент

Э. П. Яковенко, доктор медицинских наук, профессор

А. С. Прянишникова, кандидат медицинских наук, доцент

А. В. Яковенко, кандидат медицинских наук, доцент

А. Н. Иванов, кандидат медицинских наук, доцент

РГМУ, Москва

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника (СРК), СРК-подобный синдром, висцеральная гиперчувствительность, лечение, абдоминальная боль, запор, диарея, метеоризм, селективные миотропные спазмолитики, Дицетел.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) относится к функциональным заболеваниям, при которых патогенез развития симптомов не может быть объяснен органическими причинами. Согласно современным представлениям СРК является психосоциальным расстройством с нарушением висцеральной чувствительности и двигательной активности кишечника, обусловленных или снижением порога восприятия боли, или увеличением интенсивности ощущения болевых импульсов при нормальном пороге их восприятия [1].

В то же время практически при всех органических заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): язвенная болезнь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, злокачественные опухоли, желчно-каменная болезнь, хронический панкреатит и др. и несколько реже других органов и систем отмечаются симптомы, свойственные СРК. Этот факт позволил ряду авторов высказать предположение о существовании синдрома перекреста СРК с другими заболеваниями или обозначить их как СРК-подобные расстройства или симптомы. Важно отметить, что принципы лечения СРК и СРК-подобных расстройств однотипны [2].

СРК считается самым распространенным заболеванием внутренних органов. Во всем мире приблизительно 10–20% взрослого населения имеют соответствующие симптомы СРК. По данным большинства исследований женщины страдают приблизительно в 2 раза чаще мужчин. Пик заболеваемости приходит-

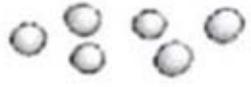
Тип 1	Отдельные твердые комки, как орехи (труднопроходящие)	
Тип 2	Колбасовидный, но комковатый	
Тип 3	Колбасовидный, но с трещинами на поверхности	
Тип 4	Колбасовидный или змеевидный, гладкий и мягкий	
Тип 5	Мягкие комочки с четкими краями (легкопроходящий)	
Тип 6	Пушистые рваные кусочки, пористый кал	
Тип 7	Водянистый, без твердых кусочков, целиком жидкость	Полностью жидкий

Рис. Бристольская шкала формы кала

ся на самый активный трудоспособный возраст: 24–41 год. Симптомы СРК продолжаются в течение долгого времени, могут накладываться на другие функциональные расстройства и порой серьезно ухудшают качество жизни.

В патогенезе СРК рассматриваются следующие факторы: измененная моторика ЖКТ, висцеральная гиперчувствительность, расстройство взаимодействия в системе «головной мозг–кишка», веге-

тативные и гормональные сдвиги, генетические факторы и факторы окружающей среды, последствия перенесенных кишечных инфекций и психосоциальные расстройства.

Диагностические критерии СРК

Для установления диагноза СРК используются критерии диагностики Римского консенсуса III (2006 г.), которые включают: наличие рецидивирующей

боли в животе или дискомфорта по крайней мере 3 дня в месяц за последние 3 месяца, с началом симптомов не менее 6 месяцев, связанные с двумя или более из нижеследующих признаков:

- 1) улучшение после дефекации;
- 2) начало связано с изменением частоты стула;
- 3) начало связано с изменением формы стула.

Симптомы, подтверждающие диагноз, но не являющиеся частью диагностических критериев СРК, включают:

- 1) нарушение частоты стула: стул менее 3 раз в неделю или более 3 раз в день;
- 2) нарушение формы кала: твердый или бобовидный, разжиженный или водянистый;
- 3) натуживание на протяжении акта дефекации, или императивный позыв, или чувство неполного опорожнения;
- 4) выделение слизи;
- 5) наличие метеоризма.

По Римским критериям III, опираясь на Бристольскую шкалу формы кала (рис.), предлагается классифицировать пациентов с СРК на следующие группы:

1. СРК с преобладанием запора при наличии твердого или бобовидного кала при более 25% из общего числа опорожнений кишечника, однако допускается и наличие разжиженного (кашицеобразного) или водянистого кала при менее 25% из общего числа опорожнений.
2. СРК с преобладанием диареи, для которого характерно наличие кашицеобразного или водянистого кала при более 25% из общего числа опорожнений кишечника, однако допускается и наличие твердого или бобовидного кала при менее 25% из общего числа опорожнений кишечника.
3. Смешанный тип СРК, при котором имеет место чередование твердого или бобовидного кала и кашицеобразного или водянистого кала при 25% и более из общего числа опорожнений кишечника.
4. Неклассифицированный тип СРК — недостаточная выраженность отклонений консистенции кала для вышеуказанных типов.

Необходимо отметить, что у одного и того же больного различные подтипы СРК могут варьировать на протяжении болезни [3].

Диагноз СРК — диагноз исключения, поэтому при его установлении обязательно выявление так называемых симптомов тревоги, указывающих на более серьезную патологию (табл. 1).

Таблица 1

Симптомы тревоги при СРК

Жалобы и анамнез:

- немотивированная потеря массы тела;
- ночная симптоматика;
- постоянные интенсивные боли в животе как единственный ведущий симптом поражения ЖКТ;
- начало в пожилом возрасте;
- рак толстой кишки у родственников

Физикальное обследование:

- лихорадка;
- изменения в статусе (гепатомегалия, спленомегалия)

Лабораторные показатели:

- кровь в кале;
- лейкоцитоз;
- анемия;
- увеличение СОЭ;
- изменения в биохимии крови

Ведущий симптом СРК — абдоминальная боль

При любом из вариантов ведущим симптомом СРК является абдоминальная боль. Клинические варианты болевого абдоминального синдрома при СРК отличаются вариабельностью и многообразием. Боли в животе могут быть: тупыми, ноющими, распирающими, неопределенными, острыми, режущими, кинжальными, схваткообразными, жгучими, различной локализации и интенсивности. Наиболее частой локализацией болей является нижняя часть живота, реже прямая кишка. При выраженной интенсивности болей возможна иррадиация их в спину. Нередко боли усиливаются в вертикальном положении или появляются в левом подреберье или левой половине грудной клетки, что связано с подъемом и накоплением кишечных газов в самом высоко расположенном отделе толстой кишки — селезеночном углу. Купирование или снижение интенсивности данного типа болей наблюдается при отхождении газов, которое облегчается в положении больного лежа на животе с поднятыми вверх ягодицами, что обозначается термином «синдром селезеночного изгиба». Наличие последнего позволяет исключить кардиальную, васкулярную и легочную патологию как причину болевого синдрома. Если наблюдается связь болей с приемом пищи, то ее появление или усиление провоцируется не столько ее составными компонентами, сколько самим актом еды [4].

Лечение больных с СРК

Программа лечения СРК состоит из двух этапов — первичного курса и последующей базовой терапии. Целью первичного курса лечения является устранение симптомов заболевания и проверка эк

juvantibus правильности постановки диагноза, что исключает необходимость дальнейшего поиска органической патологии и выполнения дополнительных диагностических процедур. Продолжительность первичного курса лечения составляет не менее 6–8 недель, базовой терапии — 1–3 месяцев. Выбор программы определяется взаимодействием нескольких факторов и зависит от ведущего симптома (боль, метеоризм, диарея, запор), его тяжести и влияния на качество жизни, а также от характера поведения пациента и его психического состояния.

Больному назначают диету исключения, которая не содержит: кофеин, лактозу, фруктозу, сорбитол, уксус, алкоголь, перец, копчености, а также продукты, вызывающие чрезмерное газообразование.

Лечение больных СРК с преобладанием абдоминальной боли

Главные механизмы развития абдоминальной боли обусловлены нарушением моторики кишечника и висцеральной гиперчувствительностью. В зависимости от состояния тонуса и перистальтической активности циркулярного и продольного слоев гладкой мускулатуры формируются два типа моторных нарушений: 1) ускоренный транзит химуса по кишке, обусловленный повышением пропульсивной активности продольного мышечного слоя кишки с развитием диареи; 2) замедленный транзит кишечного содержимого за счет гипертонуса циркулярной мускулатуры (спастическая дискинезия) толстой кишки с формированием запора. Поскольку гладкомышечный спазм является одной из основных составляющих абдоминальной боли при СРК, то препаратами выбора для снятия спазма любого генеза и купирования боли, особенно при функциональных нарушениях ЖКТ, считаются миотропные спазмолитики. Они воздействуют на конечный этап формирования гиперкинезии, независимо от ее причины и механизма.

Двигательная функция кишечника находится под контролем многочисленных регулирующих влияний (центральной, периферической, энтеральной нервных систем и желудочно-кишечных пептидов), которые определяют нормальный тонус и сократительную активность гладких мышц кишечной стенки. В связи с этим воздействовать на гладкомышечную клетку можно различным способом.

В зависимости от основного механизма воздействия на этапы сокращения мышечного волокна выделяют следующие

Таблица 2

Механизм действия основных мышечных релаксантов	
Этапы сокращения мышечного волокна (точки приложения лекарственных средств)	Препараты, блокирующие сокращение мышечного волокна
Активация М-холинорецепторов мышечного волокна	Антихолинергические (М-холиноблокаторы): Атропин, Метацин, Платифиллин, Пирензепин и др.
Открытие Na^+ -каналов и поступление Na^+ в клетку	Блокаторы Na^+ -каналов: мебеверин (Дюспаталин)
Открытие Ca^{2+} -каналов и поступление Ca^{2+} в клетку из внеклеточного пространства	Блокаторы кальциевых каналов: пинаверия бромид (Дицетел)
Мобилизация и поступление Ca^{2+} из внутриклеточных депо в цитоплазму и блокада их наполнений кальцием; выход K^+ из клетки (начало реполяризации)	Мебеверин (Дюспаталин) предупреждает развитие длительной релаксации мышечного волокна
Активация фосфодиэстеразы, распад цАМФ, обеспечение энергией сокращения мышечного волокна	Блокаторы фосфодиэстеразы: альверин, дротаверин, Папаверин и др.
Регуляция транспорта ионов кальция в клетку с участием серотониновых рецепторов	Агонисты 5-NT_3 -рецепторов, антагонисты 5-NT_4 -рецепторов (не используются)
Регуляция мышечного сокращения с участием опиатных рецепторов	Блокаторы μ - и δ - и активаторы κ -рецепторов — тримебутин

группы мышечных релаксантов (табл. 2). Антихолинергические средства снижают концентрацию интрацеллюлярных ионов кальция, что приводит к мышечной релаксации. Важно отметить, что степень релаксации находится в прямой зависимости от предшествующего тонуса парасимпатической нервной системы. Последнее обстоятельство определяет существенные различия индивидуальной эффективности препаратов данной группы. Довольно низкая эффективность, отсутствие селективности (действие практически на всю гладкую мускулатуру, включая мочевыделительную систему, сосуды и др., а также на секреторные железы) и в связи с этим широкий спектр побочных эффектов, а также опасность развития гиперрелаксации мышечного волокна ограничивают применение антихолинергических препаратов для курсового лечения при купировании болевого синдрома у значительной части больных СРК.

Блокаторы фосфодиэстеразы — миотропные спазмолитики (папаверин, дротаверин) способствуют накоплению в клетке цАМФ и уменьшению концентрации ионов кальция, что тормозит соединение актина с миозином. Эти эффекты могут достигаться ингибированием фосфодиэстеразы, или активацией аденилатциклазы, или блокадой аденозиновых рецепторов либо их комбинацией. При использовании вышеуказанной группы спазмолитиков необходимо учитывать существенные индивидуальные различия их эффективности, отсутствие селективности, развитие гипомоторной дискинезии и гипотонии сфинктерного аппарата пищеварительного тракта, особенно при длительном применении. Данные препараты используются крат-

ковременно (от однократного приема до недели) для купирования спазма, но не для курсового лечения, направленного на купирование и профилактику рецидива заболевания.

В регуляции моторики ЖКТ существенную роль играет серотонин. Выделяют несколько подтипов серотониновых рецепторов (5-NT_{1-4}), однако наиболее изучены 5-NT_3 и 5-NT_4 . Связывание серотонина с 5-NT_3 способствует расслаблению, а с 5-NT_4 — сокращению мышечного волокна. В то же время точные механизмы действия серотонина на мышечные волокна ЖКТ не установлены. В настоящее время из препаратов этой группы известны антагонист 5-NT_3 алосетрон, полный агонист 5-NT_4 — прукалоприд и частичный агонист 5-NT_4 — тегасерод (в России препараты не используются).

Определенное значение в регуляции моторной функции органов ЖКТ отводится эндогенным опиатам. При связывании их с μ - (Мио) и δ - (Дельта) опиатными рецепторами миоцитов происходит стимуляция, а с κ - (Каппа) — замедление моторики. В настоящее время в лечении больных СРК используется агонист опиатных рецепторов — тримебутин (Тримедат) — регулятор моторики ЖКТ.

Однако при лечении пациентов с СРК предпочтение отдается миотропным спазмолитикам с селективным действием на гладкие мышечные клетки ЖКТ (мебеверин, пинаверия бромид). К группе блокаторов быстрых натриевых каналов клеточной мембраны миоцита относится препарат мебеверин (Дюспаталин), механизм действия которого сводится к блокаде быстрых натриевых каналов клеточной мембраны миоцита, что нарушает посту-

пление натрия в клетку, замедляет процессы деполяризации и блокирует вход кальция в клетку через медленные каналы. В результате нарушается фосфорилирование миозина и прекращается сокращение мышечного волокна. Кроме того, препарат блокирует пополнение внутриклеточных депо ионами кальция, что, в конечном итоге, приводит лишь к кратковременному выходу ионов калия из клетки и ее гипополяризации, что предупреждает развитие длительной релаксации миоцита. Препарат назначается по 1 капсуле 2 раза в день за 20 минут до еды.

На конечном этапе сбалансированная работа гладкомышечного аппарата зависит от концентрации ионов кальция в цитоплазме миоцита. Ионы кальция поступают в миоцит через специализированные мембранные каналы. Открытие кальциевых каналов приводит к увеличению концентрации кальция, образованию комплекса актин—миозин и сокращению гладких мышц, а блокирование каналов сопровождается, соответственно, уменьшением концентрации кальция в миоците и его расслаблением. Ранее было обращено внимание на то, что антагонисты кальция, используемые для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (нифедипин и верапамил), оказывали релаксирующее влияние на гладкие мышцы ЖКТ. Это послужило поводом для создания группы современных эффективных миотропных спазмолитиков — селективных блокаторов кальциевых каналов гладких мышц ЖКТ. Классическим представителем этой группы является пинаверия бромид. Пинаверия бромид впервые был зарегистрирован в 1975 году и с тех пор во всем мире препарат ежегодно назначается примерно трем миллионам пациентов. В настоящее время он реализуется более чем в 60 странах. В России препарат зарегистрирован под названием Дицетел.

Дицетел является антагонистом кальция с высокоселективным спазмолитическим действием в отношении гладких мышц кишечника. Это определяет его терапевтическое применение при боли в животе, кишечной дисфункции и кишечном дискомфорте, обусловленных СРК. В настоящее время благодаря результатам электрофизиологических и фармакологических исследований идентифицировано по крайней мере четыре типа кальциевых каналов: L, T, P, N. Каналы L-типа находятся на поверхности цитоплазматической мембраны гладкомышечных клеток и состоят из нескольких субъединиц, из которых наиболее важной является альфа1-субъединица.

Альфа1-субъединица канала L-типа может открываться за счет разности потенциалов на поверхности клеточной мембраны (нейрональный контроль) или опосредованно в присутствии пищеварительных гормонов и медиаторов. Исследованиями с использованием методик клонирования ДНК и полимеразной цепной реакции было продемонстрировано, что структура альфа1-субъединицы кальциевого канала клеток кишечника отличается от таковой альфа1-субъединицы кальциевых каналов в клетках других тканей. Дицетел имеет высокое сродство к изоформе альфа1-субъединицы кальциевого канала, преимущественно локализованной в клетках кишечника, что подчеркивает высокую селективность препарата в отношении данного органа мишени [5]. Таким образом, Дицетел обладает уникальным двойным терапевтическим эффектом: не только спазмолитическим действием, но и способностью снижать висцеральную чувствительность. Эти эффекты реализуются как за счет блокады потенциал-зависимых и рецептор-управляемых кальциевых каналов гладкомышечных клеток толстой кишки, так и за счет снижения чувствительности рецепторов кишечной мускулатуры к гастроинтестинальным гормонам и медиаторам, таким как холецистокинин и субстанция P [6].

Фармакодинамика пинаверия бромид, терапевтические эффекты:

- пинаверия бромид обладает максимальным сродством к гладкомышечным клеткам толстой кишки;
- значительно укорачивает время транзита по толстой кишке, преимущественно за счет увеличения скорости пассажа через нисходящую и ректосигмоидальную зоны толстой кишки;
- при диарее препарат не увеличивает подвижность толстой кишки;
- ингибирование не усиливается при повторном стимулировании и отличается тем, что не зависит от напряжения;
- препарат можно применять в течение длительного времени, не опасаясь развития гипотонии кишечника.

На протяжении последних 20 лет эффективность Дицетела по купированию симптомов СРК при всех подтипах оценена в многочисленных многоцентровых, открытых, сравнительных и плацебо-контролируемых исследованиях как в России, так и за рубежом. Оценка эффективности Дицетела как со стороны исследователей, так и пациентов продемонстрировала высокую частоту хороших и очень хороших результатов по купированию основных симптомов СРК: абдоминальной

боли, запора, диареи, вздутия живота. Препарат эффективно и быстро купирует боль, вызванную спастическими сокращениями кишечной стенки, и восстанавливает нормальный транзит.

Отмечена хорошая переносимость препарата, с минимальным количеством побочных эффектов. Метаанализ 26/23 исследований сгруппировал различные спазмолитики по наличию у них побочных реакций в сравнении с плацебо. Дицетел был признан средством, обладающим лучшей переносимостью, чем гиосцин, тримебутин, циметропия бромид, отилония бромид, эфирное масло перечной мяты, дицикломина бромид [7]. Дицетел не взаимодействует с вегетативной нервной системой и поэтому не обладает антихолинергическими побочными эффектами, тем более при использовании терапевтических доз. В связи с этим препарат может применяться у пациентов с СРК, имеющих сопутствующую гипертрофию предстательной железы, задержку мочи или глаукому. В отличие от стандартных антагонистов кальция, Дицетел в терапевтических дозах не обладает сердечно-сосудистыми эффектами. Это обусловлено очень низким уровнем его системной абсорбции, преимущественно гепатобилиарной экскрецией и высокой специфичностью в отношении как гладкомышечной ткани кишечника, так и подтипов кальциевых каналов. Дицетел назначается по 100 мг × 3 раза в день во время еды. Дицетел можно комбинировать с объемными слабительными (лактолоза, полиэтиленгликоль, псилиум) при лечении больных СРК с запорами. При СРК с преобладанием диареи эффективность Дицетела может быть увеличена комбинацией с обволакивающими препаратами и адсорбентами.

При наличии метеоризма к Дицетелу могут присоединяться препараты симетикона — диметикона, что увеличит эффективность лечения пациентов с СРК.

Лечение больных СРК с преобладанием запоров

При СРК с запорами, если отсутствует эффект диеты (увеличение потребления диетических волокон до 25 г/сут) и миотропных спазмолитиков, в схему лечения включают осмотические слабительные препараты, среди которых наилучшим образом зарекомендовали себя лактулоза, магнезильное молочко, Псилликон-Псиллиум, Макрогол 4000 и др. Раздражающие слабительные для лечения СРК с запорами противопоказаны, поскольку могут провоцировать

спастические сокращения кишки и усиливать болевой синдром [8].

Лечение больных СРК с преобладанием диареи

Если у больного наблюдается незначительное увеличение частоты стула, возможно применение адсорбентов — карбоната кальция, активированного угля, дисмектита по 3 г в день в виде суспензии. Однако необходимо учитывать, что антидиарейное действие этих препаратов наступает не ранее чем через 3–5 дней. При неэффективности комбинированного назначения спазмолитиков и адсорбентов и значительном увеличении частоты стула может быть назначен Лоперамид. Лоперамид относится к агонистам m-опиатных рецепторов, что определяет его способность в подавлении быстрых пропульсивных сокращений кишечника и ведет к замедлению транзита каловых масс. Это сопровождается снижением пассажа жидкой части химуса, вследствие чего повышается реабсорбция жидкости и электролитов в кишечнике. Начальная доза Лоперамида для взрослых составляет 4 мг (2 капсулы). Поддерживающая доза не должна превышать максимально допустимую суточную дозу для взрослых — 16 мг (8 капсул).

Лечение больных СРК с преобладанием метеоризма

Неотъемлемыми и тягостными для пациента симптомами СРК являются вздутие или ощущение абдоминального растяжения, а также отрыжка и избыточное отделение газа через прямую кишку. Данные симптомы имеют минимальную интенсивность в утренние часы и усиливаются в вечернее время. В основе их формирования лежит не столько увеличение объема внутрипросветного газа, сколько снижение толерантности к растяжению кишечной стенки. Основными причинами избыточного содержания газа в кишке является увеличение его продукции кишечной микрофлорой, замедление транзита в результате спастической дискинезии, а также нарушение всасывания кишечной стенкой в кровь, в частности, при быстром транзите в период диареи.

Если в клинике СРК преобладают жалобы на вздутие и метеоризм, при адекватной оценке роли газообразования в каждом конкретном случае показано назначение препаратов, механизм действия которых основан на ослаблении поверхностного натяжения пузырьков газа в пищеварительном тракте, что обеспечивает резорбцию

и свободное выделение газов. Одним из таких симптоматических препаратов для уменьшения газов в кишечнике является симетикон. При метеоризме назначают по 2 капсулы симетикона 3–5 раз в сутки. Одновременное назначение спазмолитиков улучшает транзит газа по кишке. Следует учитывать, что в патогенезе избыточного газообразования существенную роль играет нарушение микрофлоры кишечника.

Коррекция кишечной микрофлоры

В последнее время накопилось большое количество данных, свидетельствующих о роли нарушения кишечной микрофлоры в формировании СРК и СРК-подобных нарушений [9]. Особенно это актуально для больных с постинфекционным СРК, у которых симптомы развились после перенесенных острых кишечных инфекций [10, 11].

Результаты экспериментальных и клинических исследований показали, что изменение состава и мест обитания кишечной микрофлоры сопровождается нарушениями двигательной активности и сенсорной чувствительности кишечника, что лежит в основе формирования симптоматики кишечной диспепсии, включающей абдоминальные боли, нарушения стула, метеоризм и др. [12, 13]. При СРК с диареей ускоренный транзит химуса по кишке, обусловленный повышением пропульсивной активности продольного мышечного слоя, сопровождается нарушением процессов гидролиза и всасывания за счет кратковременного контакта ингредиентов пищи с ферментами. Это создает условия для развития избыточного бактериального роста, повышения продукции и снижения абсорбции кишечного газа в кровь. Замедленный транзит кишечного содержимого за счет гипертонуса циркулярной мускулатуры (спастическая дискинезия) толстой кишки с развитием запора сопровождается повышением внутрипросветного давления не только в толстой, но и в тонкой кишке и двенадцатиперстной кишке, а также в желудке. Длительный стаз кишечного содержимого приводит к нарушению количественного и качественного состава кишечной микрофлоры.

При наличии избыточного бактериального роста в кишечнике, выраженном метеоризме, при выявлении условно-патогенной микрофлоры в посевах кишечного содержимого лекарствен-

ную терапию, независимо от типа СРК, рекомендуется дополнить назначением одного или двух семидневных курсов кишечных антисептиков широкого спектра действия (Альфа-нормикс (рифаксимин), фуразолидон, нифуроксазид, Сульгин (сульфагуанидин) и др. в общепринятых дозах), со сменой препарата в очередном курсовом лечении и последующим использованием пробиотиков (Бифиформ, Линекс и др.).

Психологическое лечение

Психологическое лечение должно использоваться тогда, когда симптомы СРК рефрактерны к медикаментозному лечению или имеются свидетельства, что стрессовые и психологические факторы способствуют обострению желудочно-кишечных симптомов. Понимание больным необходимости такого лечения является важным фактором успешности терапии. Лечение подбирается с участием психотерапевта. При СРК обычно назначаются трициклические антидепрессанты или селективные ингибиторы захвата серотонина. Целью назначения таких препаратов являются: 1) лечение психической коморбидности [14]; 2) изменение физиологии ЖКТ (висцеральной чувствительности, моторики и секреции) [15]; 3) снижение центральной перцепции боли [16]. Важно понимать, что антидепрессанты назначают при СРК как препараты, непосредственно снижающие висцеральную гиперчувствительность, и лишь во вторую очередь для купирования депрессивных симптомов, вызываемых болью. Такая терапия должна продолжаться 6–12 месяцев до момента снижения и определения поддерживающей дозы [17].

При СРК также используются разнообразные дополнительные лечебные процедуры — лечебная физкультура, физиотерапия, гипнотерапия, методы, основанные на принципе биологической обратной связи, и групповое межличностное лечение. ■

Литература

1. Drossman D. A., Camilleri M., Mayer E. A., Whitehead W. E. AGA technical review on irritable bowel syndrome // *Gastroenterology*. 2002; 123: 2108–2131.
2. Farrokhvar F., Marshall J. K., Easterbrook B. et al. Functional Gastrointestinal Disorders and Mood Disorders in Patients with Inactive Inflammatory Bowel Disease: Prevalence and Impact on Health // *Inflamm Bowel Dis*. 2006; 12 (1): 38–45.
3. Drossman D. A. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III

- Process // *Gastroenterology*. 2006; 130 (5).
4. Яковенко Э. П., Агафонова Н. А., Яковенко А. В., Иванов А. Н., Прянишникова А. С., Краснолобова Л. П. Роль моторных нарушений в механизмах формирования клинических проявлений синдрома раздраженной кишки (СРК) и СРК-подобных нарушений // *Вопросы терапии. Consilium Medicum*. 2011; 1: 69–73.
5. Morel N., Buryi V., Feron O., Gomez J. P., Christen M. O., Godfraind T. The action of calcium channel blockers on recombinant L-type calcium channel α 1-subunits // *Br J Pharmacol*. 1998; 125: 1005–1012.
6. Christen M. O. Pinaverium bromide: A calcium antagonist with selectivity for the gastrointestinal tract // *Today's Therapeutic Trends*. 1995; 13 (2): 47–62.
7. Poynard T., Naveau S., Mory B., Chaput J. C. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome // *Aliment Pharmacol Ther*. 2001; 15: 355–360.
8. Ramkumar D, Rao S. S. Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: systematic review // *Am J Gastroenterol*. 2005; 100: 936–971.
9. Григорьев П. Я., Яковенко Э. П. Синдром раздраженного кишечника, ассоциированный с дисбактериозом // *Consilium medicum*. 2003. Т. 2, № 7. С. 305–307.
10. Yakovenko E., Grigoriev P., Tcherenchimedians et al. Is irritable bowel syndrome (IBS) related to altered gut flora? // *Gut*. 1997. Vol. 41, suppl. 3. P.A. 123.
11. Парфенов А. И., Ручкина И. Н., Осунов Г. А. Висмута трикалия дицитрат в лечении больных постинфекционным синдромом раздраженного кишечника // *Рус. мед. журн*. 2006. Т. 8, № 2. С. 78–81.
12. Dunlop S. P., Jenkins D., Spiller R. S. Distinctive clinical, psychological and histological features of postinfective irritable bowel syndrome // *American J Gastroenterology*. 2003. Vol. 98, № 7. P. 1578–1583.
13. Tazume S., Ozawa A., Yamamoto T. et al. Ecological study on the intestinal bacteria flora of patients with diarrhea // *Clin Infect Dis*. 1993; 16. Suppl 2: S77–S82.
14. Lancaster-Smith M. J., Prout B. J., Pinto T. et al. Influence of drug treatment on the irritable bowel syndrome and its interaction with psychoneurotic morbidity // *Acta Psychiatr Scand*. 1982; 66: 33–41.
15. Gorard D. A., Libby G. W., Farthing M. J. G. Effect of a tricyclic antidepressant on small intestinal motility in health and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome // *Dig Dis Sci*. 1995; 40: 86–95.
16. Mertz H., Fass R., Kodner A. et al. Effect of amitriptyline on symptoms, sleep, and visceral perception in patients with functional dyspepsia // *Am J Gastroenterol*. 1998; 93: 160–165.
17. Onghena P., Houdenhove B. V. Antidepressant-induced analgesia in chronic non-malignant pain: a meta-analysis of 39 placebo-controlled studies // *Pain*. 1992; 49: 205–219.

Целесообразность комплексного подхода при коррекции липидных нарушений у больных желчно-каменной болезнью и холестерозом желчного пузыря

В. П. Гаценко

Е. Р. Атькова

Р. А. Иванченкова, доктор медицинских наук, профессор

Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Ключевые слова: желчно-каменная болезнь, холестероз желчного пузыря, желчные кислоты, эссенциальные фосфолипиды, Урсофальк, гиперлипидемия, Энтеросан, Гепатосан.

В настоящее время общепризнано, что нарушения в обмене холестерина (ХС) играют определенную роль в развитии желчно-каменной болезни (ЖКБ) и холестероза желчного пузыря (ХЖП). Поэтому основная задача, стоящая перед клиницистами при консервативной терапии этих заболеваний, — коррекция липидных нарушений.

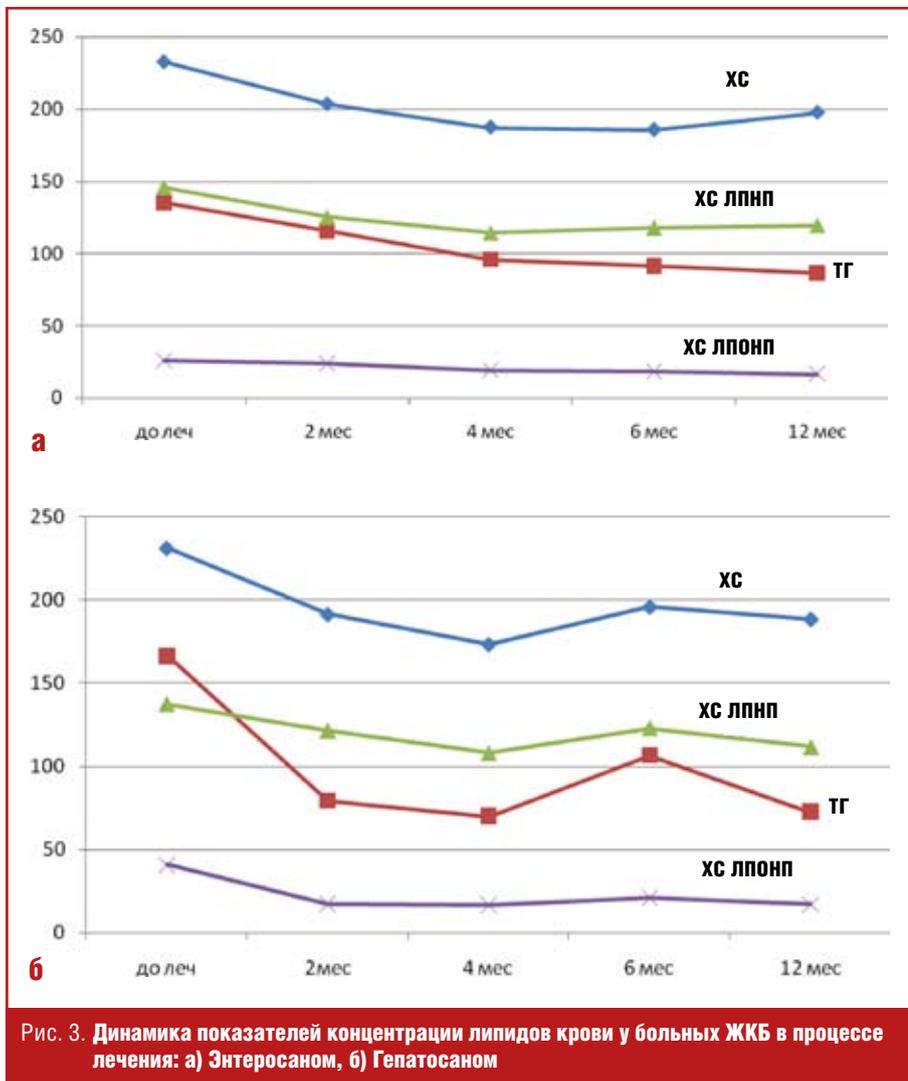
Препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) — Урсофальк — заняли достойное место в лечении как ЖКБ, так и ХЖП и с успехом применяются во всем мире. Они позволяют проводить коррекцию липидных нарушений, выявляемых в полости (желчи) и в стенке желчного пузыря (ЖП). Механизм действия этих препаратов направлен на изменение процентного соотношения гидрофильных и гидрофобных желчных кислот (ЖК) в полости ЖП, увеличение соотношения ЖК/ХС, следствием чего является улучшение процессов солюбилизации ХС в желчи, снижение их абсорбции в стенке ЖП [2, 8].

Однако препараты УДХК не влияют на уровень ХС крови, так как изменения в спектре липидов крови

в процессе лечения остаются, что предопределяет рецидив как ЖКБ, так и ХЖП. Наблюдаемое при этом незначительное (недостоверное) снижение концентрации ХС крови можно объяснить скорее диетотерапией. Рецидив камнеобразования после окончания курса лечения наблюдается в 10–70% случаев [3, 4, 9]. Это объясняется тем фактором, что те метаболические нарушения, которые привели к камнеобразованию, в процессе лечения остаются. С этой целью применяются статины. Их действие основано на ингибировании процессов синтеза ХС в печеночной клетке и ускорении экскреции продуктов его катаболизма с желчью. Поэтому основным недостатком терапии этими препаратами является увеличение трансаминаз в крови и риск камнеобразования, формирование холестероза в ЖП, что подтверждено исследованиями и в нашей клинике.

В последние годы в арсенале гастроэнтерологов появились новые препараты — Энтеросан и Гепатосан, которые входят в группу органопрепаратов. Их применяют при заболеваниях печени и диспепсии различного генеза. Клинические наблюдения показали, что эти препараты влияют (снижают) и на показатели спектра липидов крови, улучшая одновременно и процессы пищеварения.

Опыт применения этих препаратов в нашей клинике при включении в комплекс консервативной терапии больным ЖКБ и ХЖП позволяет говорить о выраженном гиполипидемическом действии Энтеросана и Гепатосана. Препарат Энтеросан назначали по 0,6 г (2 таблетки) × 2 раза в сутки за 20 минут до еды (перед завтраком и обедом) в течение двух месяцев. Показанием для включения Энтеросана в комплекс лечения считали увеличение ХС (более 190 мг/дл) и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (более 130 мг/дл). Курс лечения продлевали в зависимости от выраженности диспепсии и уровня гиперхолестеринемии до нескольких месяцев (до шести и более). Противопоказания — непереносимость мяса птицы; побочное действие — запоры. Показанием для включения Гепатосана в комплекс лечения было увеличение активности печеночных трансаминаз, изменения в липидном спектре сыворотки крови (увеличение триглицеридов (ТГ) более 150 мг/дл). Препарат назначали по 0,4 г (2 капсулы) × 2 раза в сутки за 20 минут до еды (до завтрака и обеда) в течение двух месяцев, продлевали также в зависимости от выраженности гиперлипидемии. Побочное действие — возможны аллергические реакции.



Обследование выявило нарушения в спектре липидов крови, которые при ЖКБ и ХЖП различаются: у больных ХЖП — увеличением ХС ЛПНП, тогда как при ЖКБ — увеличением и ХС ЛПНП, и ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП).

При ЖКБ изменения в спектре липидов выявляются уже в возрастной подгруппе до 30 лет ($34,6 \pm 8,4\%$). После 40 лет процент больных, у которых концентрация ХС выше 190 мг/дл, достигает $70,0 \pm 4,0\%$, после 50 лет — $80,0 \pm 3,5\%$ (достоверно увеличены и ТГ за счет ХС ЛПОНП) — рис. 1.

Анализ спектра липидов крови у больных ХЖП в различных возрастных подгруппах свидетельствует о такой же тенденции увеличения показателей концентрации липидов с возрастом, как и в группе ЖКБ: до 30 лет — у $52,6 \pm 12,9\%$, до 50 лет — у $76,5 \pm 3,5\%$, до 60 лет — у $84 \pm 2,9\%$ больных (рис. 2).

Включение в комплекс лечения больных ЖКБ и ХЖП Энтеросана сопровождалось достоверным снижением уровня ХС крови за счет ХС ЛПНП к концу второго месяца лечения, снижением уровня ТГ (за счет ХС ЛПОНП) — к концу четвертого месяца. Снижение дозы препарата или его отмена приводили к возвращению уровня ХС к первоначальным значениям (в пределах месяца) — рис. 3а.

Отмеченное снижение можно объяснить действием Энтеросана, так как лечение только Урсофальком не приводит к снижению ХС крови.

Можно выделить два механизма гиполипидемического действия препарата (рис. 4):

1. Влияние Энтеросана на процесс окисления ХС в ЖК на стадии 7альфа-гидроксилирования:

- увеличение (умеренное) активности 7альфа-гидроксилазы (основного катализатора окисления ХС в ЖК) в гепатоците;
- активизация процессов гидроксилирования ХС в ЖК — увеличение пула ЖК в гепатоците;
- уменьшение пула ХС в гепатоците за счет усиления его окисления в ЖК, следствием чего является снижение синтеза насцентных ЛПОНП, их трансформации в липопротеины промежуточной плотности (ЛППП) в русле крови, а затем и образования ЛПНП из ЛППП, что обуславливает снижение ХС ЛППНП в кровотоке;

- снижение пула ХС в гепатоците стимулирует: а) экспрессию гена ГМГ-КоА-редуктазы; б) активность апоВ, Е-рецепторов на поверхности мембраны, участвующих в метаболизме ХС;
- снижение ХС ЛПНП в кровотоке усиливается снижением абсорбции и синтеза ХС в тонкой кишке;
- усиление процессов обратного транспорта ХС в составе ЛПВП при значительном снижении уровня ХС в кровотоке и неспособности гепатоцита компенсировать потерю ХС, пошедшего на синтез ЖК, т. е. организм восстанавливает уровень ХС в кровотоке за счет ХС периферических клеток, а не печени.

2. Влияние Энтеросана на кишечный пул ХС:

- энтеросорбция ХС в кишке (энтеросорбтивная способность Энтеросана) и выведение его из организма;
- активная абсорбция ЖК в кишке, приводящая к уменьшению кишечного пула ХС, т. к. синтез ХС в тон-

кой кишке регулируется исключительно концентрацией ЖК [6].

При снижении клеточного пула ХС гепатоцит пытается получить готовый ХС извне (из кровотока), стимулируя активность процессов обратного транспорта ХС в составе ЛПВП и активность клеточных рецепторов.

Включение в комплекс лечения препарата Гепатосана сопровождается также достоверным снижением уровня ХС крови (за счет ХС ЛПНП) и ТГ (за счет ХС ЛПОНП) к концу второго месяца лечения. Снижение дозы препарата или его отмена приводят к возвращению уровня ХС к первоначальным значениям (в пределах месяца) — рис. 3б.

Сравнительная оценка гиполипидемической эффективности препаратов Энтеросана и Гепатосана показала большую эффективность при включении в лечение Гепатосана. Снижения показателей концентрации липидов, особенно ТГ и ХС ЛПОНП, при назначении Гепатосана были достоверно значительнее, чем при лечении Энтеросаном (рис. 4).

В основе механизма действия Гепатосана лежит также его влияние на процесс окисления ХС в ЖК на стадии 7альфа-гидроксилирования (рис. 5), однако это действие выражено значительно сильнее, чем у Энтеросана [1].

Происходит:

- увеличение активности 7альфа-гидроксилазы, активизация процессов гидроксилирования ХС в ЖК, увеличение пула ЖК в гепатоците, в ЖП, в энтерогепатической циркуляции;
- расход ХС на синтез ЖК обуславливает снижение его окисления в ХС ЛПОНП в гепатоците, что, в конечном итоге, приводит к снижению ХС ЛПНП в кровотоке;
- снижение пула ХС в гепатоците усиливает экспрессию гена ГМГ-КоА-редуктазы — ключевого фермента синтеза ХС на стадии восстановления ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту;
- восполнение ХС в гепатоците происходит за счет усиления синтеза ХС и активизации апоВ, Е-рецепторов. Показательно, что активность этих двух энзимов (7альфа-гидроксилазы

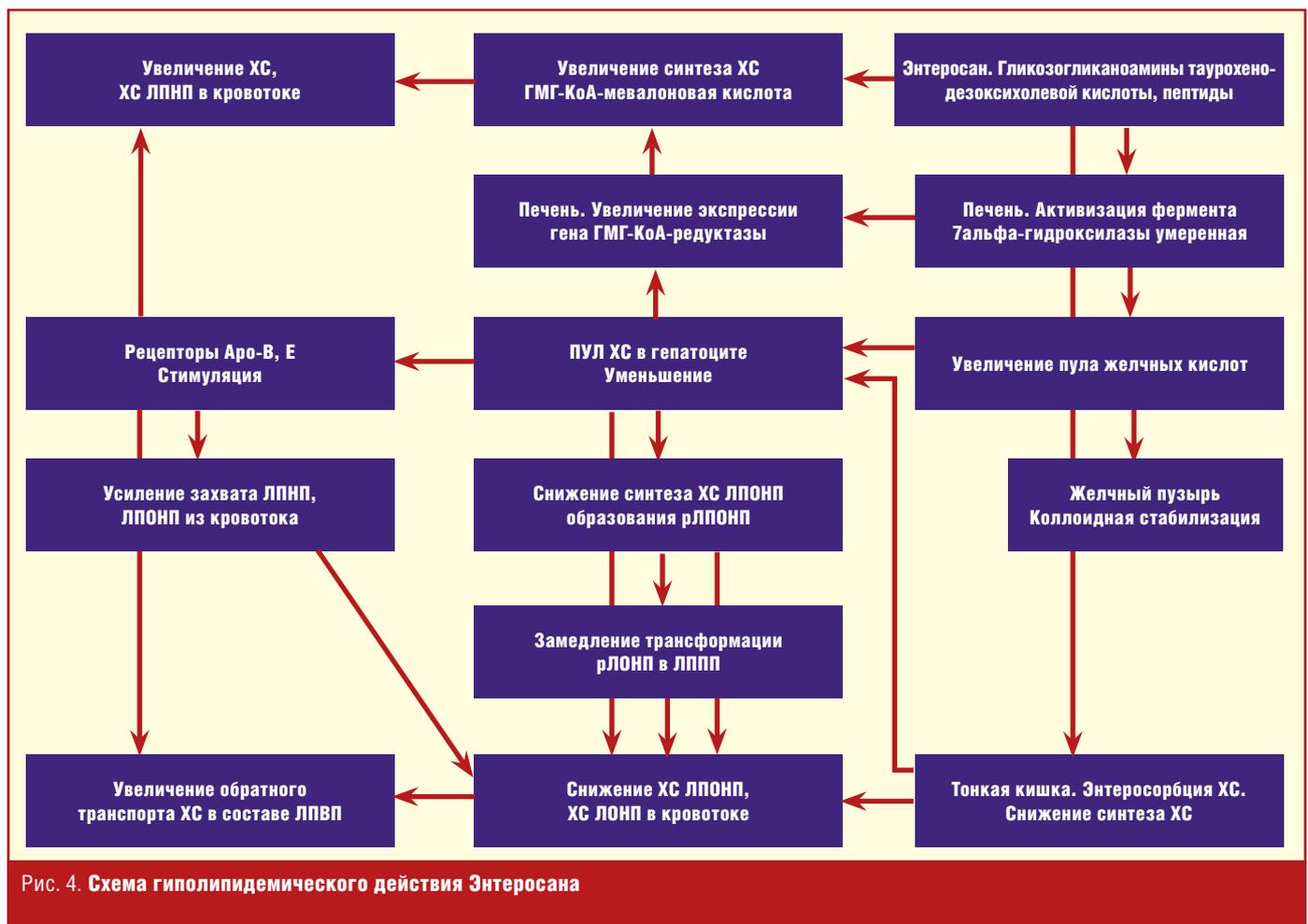


Рис. 4. Схема гиполипидемического действия Энтеросана

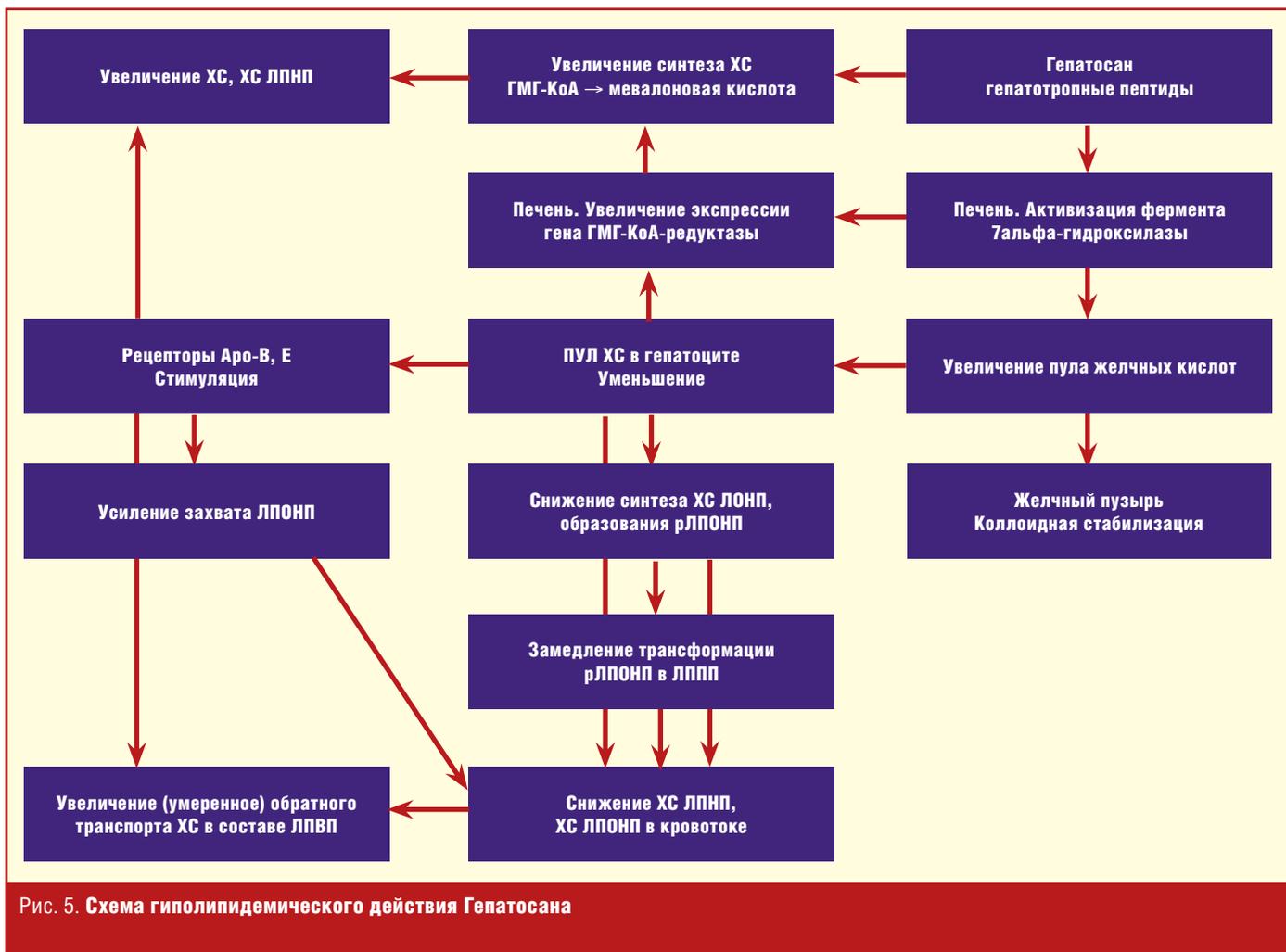


Рис. 5. Схема гиполипидемического действия Гепатосана

и ГМГ-КоА-редуктазы) изменяется параллельно, и так как большая часть синтезированного ХС (75%) идет на образование ЖК, то часто бывает трудно определить, связано ли угнетение их образования с подавлением ГМГ-КоА-редуктазы или 7альфа-гидроксилазы [5].

В комплекс лечения больных ЖКБ и ХЖП целесообразно также включать препарат Эссенциале форте Н, который входит в группу гепатопротекторов. Название препарата обусловлено наличием в его составе эссенциальных (незаменимых) фосфолипидов (ФЛ), содержащих ненасыщенные жирные кислоты (олеиновую и линолевую).

Эссенциальные ФЛ стимулируют многие биохимические процессы в печени. Витамины, включенные в состав препарата (моногидрат тиамин, рибофлавин, гидрохлорид пиридоксина, цианокобаламин, никотинамид, ацетат токоферола), выполняют функцию коферментов в этих биохимических процессах.

Мембраностабилизирующее действие ФЛ обусловлено их участием

в формировании двойного липидного слоя в мембранах клеток. Оптимальное соотношение насыщенных жирнокислотных цепей ФЛ, имеющих плотную, ригидную конфигурацию, и ненасыщенных, обладающих большой свободой колебательных движений, создает «текучесть» мембран (состояние жидкокристаллического равновесия), обеспечивающую оптимальное функционирование клетки. Снижение жидкости поверхностного монослоя (при увеличении насыщенных жирных кислот) создает менее благоприятные условия для акцепции ХС частицами ЛПВП с поверхности периферических мембран и обратного транспорта ХС, что приводит к накоплению ХС в тканях и снижению ХС ЛПВП в кровотоке. Снижение при этом активности мембраносвязанных ферментов, обеспечивающих нормальные процессы окислительного фосфорилирования, усиливает эти процессы.

Фосфолипиды входят в компоненты мембран и структурных элементов клеток, в частности митохондрий.

Повреждение митохондрий наблюдается при многих заболеваниях печени, однако особенно необходимо отметить стеатоз — нарушение метаболизма липидов, приводящее к их внутриклеточному накоплению, преимущественно в виде ТГ. Стеатоз печени рассматривают как вторичное нарушение метаболизма липидов, развивающееся при многих заболеваниях (ожирение, алкоголизм, сахарный диабет, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, ЖП в том числе).

Микровезикулярный стеатоз, наиболее неблагоприятная форма стеатоза, сопровождается повреждением митохондрий, обуславливающим нарушение обмена веществ в клетке (в том числе метаболизма ХС, приводящего к его избыточному накоплению), что не только усугубляет течение стеатоза, но и гиперлипидемии.

Антиоксидантная активность ФЛ является важным фактором уменьшения проявлений окислительной модификации липидов в организме (в тканях и кровотоке). Окисление является

распространенным биологическим процессом и приводит к появлению модифицированных ЛПНП, накапливающихся в клетке с образованием пенных клеток и формированием холестерина.

Комплексная терапия больных ЖКБ, ХЖП должна быть направлена на коррекцию липидных нарушений, возникающих на разных уровнях катаболизма ХС в организме:

- солюбилизации ХС в полости ЖП (Урсофальк, Гепатосан, Энтеросан);
- абсорбции ХС слизистой оболочкой ЖП (Урсофальк);
- желчегенеза в гепатоците — Гепатосан, Энтеросан, Эссенциале форте Н;
- энтеросорбции ХС в кишке (Энтеросан);
- синтеза ХС в кишке (пул ЖК);
- концентрации липидов в кровотоке (Энтеросан, Гепатосан, Эссенциале).

Таким образом, включение препаратов Энтеросана и Гепатосана в комплекс консервативной терапии больных ЖКБ и ХЖП патогенетически обосновано. В комплексе с Урсофальком, который нормализует коллоидную стабильность желчи и снижает транспорт ХС в стенку

ЖП, они являются факторами коррекции липидных нарушений этих заболеваний. Механизм гипополипидемического действия обусловлен активизацией Гепатосана (выраженной) и Энтеросана (умеренной) энзима 7альфа-гидроксилазы, обуславливающей усиление желчегенеза в гепатоците и снижение (вследствие этого) синтеза насцентных ЛПОНП и их трансформации в ЛПНП, энтеросорбцией ХС и снижением кишечного пула ХС (Энтеросан).

Включение препарата Эссенциале в комплекс лечения больных с хроническими заболеваниями ЖП позволяет нормализовать обмен липидов на клеточном уровне. ■

Литература

1. Власова Н. А., Гильманов А. Ж., Гладских Л. В. Динамика активности холестерол-7α-гидроксилазы при экспериментальной гиперхолестеринемии и её изменения под действием некоторых лекарственных препаратов / 49-я конференция Американской ассоциации клинической химии. Сан-Диего, 2007.
2. Иванченкова Р. А., Шарашкина Н. В. Препараты желчных кислот в лечении хро-

нических заболеваний желчевыводящих путей // Санкт-Петербург-Гастро. 2004, № 2–3, с. 3–5.

3. Иванченкова Р. А., Свиридов А. В., Грачёв С. В. Холестероз желчного пузыря: современный взгляд на патогенез, клинику, диагностику и лечение. М.: Медицинское информационное агентство, 2005. 200 с.
4. Ильченко А. А. Желчнокаменная болезнь. М.: Анархарсис, 2004. 199 с.
5. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. СПб: Питер Пресс, 1995. 304 с.
6. Dietsly J. M., Turley S. D. The intestinal absorption of biliary and dietary cholesterol as a drug target for lowering the plasma cholesterol level // Prev. Cardiol. 2003, v. 6 (1), p. 29–33, 64.
7. Folch I., Dees M. A. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues // J. Biol. Chem. 1959, v. 226, p. 497–509.
8. Halpern Z., Dudley M. A., Kibe A. et al. Rapid vesicle formation and aggregation in abnormal human bile. A time-lapse video enhanced contrast microscopy study // Gastroenterol. 1986, v. 90, № 4, p. 875–885.
9. Leushner U. Medikamentöse Auflösung von Gallensteinen. Möglichkeiten und Stellenwert im Therapieplan // Med. Welt. 1987. Bd. 38. S. 1489–1495.

Я ♥ Гастал

Лишняя чашка кофе



кофе

Кислое яблоко



яблоко

не сделают

ВАС

легкой

МИШЕНЬЮ

для

ИЗЖОГИ



Самая известная и потребляемая марка среди антацидных препаратов в России (Комкон-фарма, R-TGI, 1 кв. 2010 г.)



Показания: Изжога; Состояния, сопровождающиеся повышенным кислотообразованием: гастриты, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки; Симптоматические язвы различного генеза; Эрозии слизистой оболочки желудка верхних отделов желудочно-кишечного тракта; Рефлюкс-эзофагит; Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы; Острый панкреатит, обострение хронического панкреатита (в составе комбинированной терапии); Броодильная или глистная диспепсия (в составе комбинированной терапии).



Помогает надежно справиться с изжогой, не вызывая синдром «кислотный рикошет»*



Таблетки для рассасывания – это сухой гель, который превращается в жидкий гель во рту. Помощь всегда под рукой.



Активизирует защитные механизмы и способствует защите слизистой оболочки пищевода и желудка.



Универсальное действие против изжоги и диспепсических симптомов: дискомфорт, боль и тяжесть в животе, неприятный запах изо рта.

*Антацидные препараты в современной клинической практике // Доктор.ру, 2004, № 4, с. 19-22

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

За дополнительной информацией обращаться:
 ООО «Тева» | Россия, 119049, Москва
 ул. Шаболовка, д. 10, корп. 1
 Тел. +7.495.6442234 | Факс. +7.495.6442235
 www.gastal-info.ru



РУ № П N014448/01 ОТ 12.2006 № ЛС-002166 ОТ 11.2006

К вопросу о панкреатите

П. Л. Щербаков, доктор медицинских наук, профессор

ЦНИИ гастроэнтерологии, Москва

Ключевые слова: желчно-каменная болезнь, поджелудочная железа, ацинозные клетки, гиперлипидемия, панкреатопатия, панкреатин, ингибиторы протонной помпы, пантопразол, нутритивная поддержка.

Заболевания поджелудочной железы являются одними из наиболее распространенных поражений органов пищеварения. Среди больных преобладают женщины. Это, по-видимому, связано с более высокой частотой встречаемости у них желчно-каменной болезни (ЖКБ) и нарушений жирового обмена. Значительную часть больных составляют пожилые и престарелые лица, однако в последнее время поражения поджелудочной железы все чаще встречаются и у детей различного возраста. В настоящее время существуют различные рекомендации и стандарты, посвященные ведению больных с панкреатитом. Наиболее известными являются критерии Атланты 1992 г. [1] и консенсус, принятый в 1999 г. в Сантронни [2], с пересмотром в 2003 г.

Среди воспалительных заболеваний поджелудочной железы различают острый и хронический панкреатит. Причины поражения поджелудочной железы многообразны. В частности, к ним относятся: обструкция панкреатического протока, воздействие лекарственных препаратов или токсическое отравление различными веществами, метаболические нарушения как самой поджелудочной железы, так и других органов и систем, инфекционные и паразитарные заболевания, сосудистые нарушения и травмы.

Острый панкреатит является полиэтиологическим заболеванием. В основе острых панкреатитов лежит ферментативное поражение поджелудочной железы, носящее автокаталитический характер. Выделяют две группы причин заболевания. К первой относятся факторы, вызывающие затруднение оттока панкреатического сока по протокам поджелудочной железы и приводящие вследствие этого к острому повышению давления в них, с развитием гипертензионно-протоковой формы острого панкреатита. Вторую группу составляют факторы, приводящие к первичному поражению ацинозных клеток с развитием первично-ацинарной формы заболевания.

Острое поражение поджелудочной железы может возникать при приеме различных лекарственных препаратов, таких как метилдопа, 5-аминосалицилаты, азатиоприн, циметидин, фуросемид, метронидазол, тетрациклины, при переполнении паренхимы поджелудочной железы рентгеноконтрастными препаратами во время проведения инструментальных эндоскопических исследований. Кроме того, причинами развития острого панкреатита как у взрослых,

так и у детей могут явиться метаболические нарушения, в частности гипертриглицеридемия — гиперлипидемия I, IV или V типа.

Из инфекционных заболеваний наиболее частой причиной развития панкреатитов являются: вирусные заболевания (цитомегалия, герпес, гепатиты А, В, С), бактериальные (микобактериоз, лептоспироз), грибковые поражения (крипτοкокки, кандиды), а также паразитарные инвазии (аскариды, закупоривающие просвет выводного протока поджелудочной железы, или пневмоцистоз).

Хронический панкреатит представляет собой длительно текущее, как правило, прогрессирующее воспалительное заболевание поджелудочной железы. При этом развивается очаговая или диффузная деструкция ткани железы с постепенным замещением ее соединительной тканью. Основными этиологическими факторами развития хронического панкреатита являются те же, что и для острого панкреатита, которые непосредственно повреждают ацинозные элементы или способствуют повышению давления в панкреатических протоках, однако действующие более длительно и менее интенсивно.

В соответствии с Атлантскими критериями правильный диагноз острого панкреатита должен быть установлен у всех пациентов в течение 48 часов после поступления (уровень рекомендации С). Этиология острого панкреатита должна быть определена, по крайней мере, в 80% случаев и не больше чем в 20% должна быть классифицирована как идиопатическая (уровень рекомендации В) [3].

Если причину развития заболевания установить не удастся, следует говорить об идиопатическом хроническом панкреатите.

По данным большинства исследований, причиной приблизительно в половине случаев острого панкреатита является ЖКБ, 20–25% связаны со злоупотреблением алкоголем. В группу «идиопатического» относят больных, у которых не выявлено никакой очевидной причины развития этого состояния [4]. Диагноз идиопатического панкреатита не может быть установлен без прицельного поиска желчных камней. Как минимум, дважды необходимо провести ультразвуковые исследования. После одного отрицательного ультразвукового исследования самый чувствительный диагностический тест на наличие желчных камней — это повторное УЗИ, которое выявляет конкременты, которые, возможно, были пропущены [5]. Появление эндоскопического УЗИ (EUS) и магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (MRCP) расши-

Исследования, необходимые для определения фазы заболевания	
Анамнез	Предшествующая ЖКБ Употребление алкоголя Семейный анамнез* Употребление лекарственных препаратов Перенесенные ранее вирусные заболевания
Острая фаза	Панкреатические ферменты в плазме Тесты функции печени УЗИ желчного пузыря
Фаза восстановления	Липиды плазмы крови Кальций плазмы крови Титры антител к вирусам Повторное УЗИ желчных путей МРХПГ (магнитно-резонансная холангиопанкреатография) КТ (спиральное или послойное по протоколу для поджелудочной железы)
Дополнительные исследования (обычно используются в случаях повторного идиопатического острого панкреатита)	Повторное УЗИ Эндоскопическое УЗИ Аутоиммунные маркеры РХПГ со взятием анализа желчи на наличие кристаллов желчи и проведением цитологического исследования поджелудочной железы Манометрия сфинктера Одди Панкреатические функциональные тесты, для исключения хронического панкреатита
* Генетический анализ показан при наличии в семейном анамнезе одного или нескольких позиций из нижеприведенных: острый панкреатит, повторная абдоминальная боль неустановленного диагноза, панкреатическая карцинома или сахарный диабет 1-го типа. Модифицировано из рекомендаций Всемирной ассоциации [7].	

рило диапазон тестов, доступных для установления причины острого панкреатита. В таких ситуациях EUS может обнаружить микролитиаз в желчном пузыре или общем желчном протоке, а MRCP выявить большинство камней в протоке, а также аномалии самих протоков, таких, например, как раздвоение поджелудочной железы. EUS также точен и более безопасен, чем эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ERCP), для обнаружения камней общего желчного протока. Исследование желчи может быть единственным способом идентификации пациентов с повторным острым панкреатитом из-за микролитиаза. Протоковая манометрия (используемая для идентификации дисфункции сфинктера Одди) может иметь существенный риск в плане обострения острого панкреатита и должна выполняться только в специализированных отделениях. Необходим осторожный отбор пациентов для проведения манометрии [6]. Для определения природы развития панкреатита необходимо проводить исследования на содержание и уровень липидов плазмы и концентрацию кальция в крови. Ранние и реконвалесцентные титры антител к вирусам (эпидемического паротита, Коксаки В4 и других) могут также идентифицировать возможную причину острого панкреатита, хотя никакой специфической терапии при этом не назначается. Необходимо учитывать возможность существования сопутствующего новообразования или хронического панкреатита и соответствующим образом обследовать больного.

Исследования, необходимые для определения этиологических факторов, вызвавших острый панкреатит, в зависимости от стадии течения болезни, а также анамнестические данные, позволяющие исключить другие причины развития острого панкреатита, представлены в таблице.

Длительные нарушения функции поджелудочной железы могут приводить к развитию хронических изменений,

проявляющихся в виде хронического кальцифицирующего панкреатита, хронического воспалительного панкреатита или хронического обструктивного панкреатита.

Врожденные нарушения деятельности поджелудочной железы, которые в дальнейшем могут проявиться развитием воспалительной реакции, связаны с аутосомнодоминантными аномалиями гена или хромосомы 7G, ассоциированными с раком головки поджелудочной железы.

Нарушение деятельности поджелудочной железы, не сопровождающееся, как правило, воспалительной реакцией, однако имеющее определенную клиническую симптоматику, получило название панкреатической недостаточности.

Различают первичную и вторичную панкреатические недостаточности. Первичная панкреатическая недостаточность развивается вследствие воздействия так называемых немодифицируемых факторов, на которые человек (сам пациент или врач) воздействовать и влиять не может. К ним относятся такие заболевания, как кистозный фиброз поджелудочной железы, врожденное нарушение проходимости панкреатического протока, синдром Shwachman, изолированный дефицит липазы, изолированная недостаточность трипсина, наследственный рецидивирующий панкреатит.

В клинической практике чаще встречается вторичная или относительная недостаточность поджелудочной железы (панкреатопатия), вызываемая, как правило, приемом необычной пищи, ее избыточным количеством или временными расстройствами функционирования поджелудочной железы. Вторичная недостаточность может сопровождать различные воспалительные заболевания верхнего отдела пищеварительного тракта (ВОПТ).

Клиническими проявлениями панкреатической недостаточности являются признаки нарушения деятельности

поджелудочной железы — боль в животе, изменение аппетита (уменьшение или полное исчезновение), тошнота, урчание в животе, метеоризм и флатуленция, стеаторея. Интенсивность и выраженность этих признаков зависит от степени поражения поджелудочной железы.

Диагностика вторичной панкреатической недостаточности нередко может представлять значительные трудности из-за нечеткости клинических симптомов, незначительных изменений при инструментальных методах исследования. Поэтому для правильной диагностики и своевременного назначения адекватного лечения врач должен использовать весь арсенал средств, находящийся в его распоряжении. При панкреатической недостаточности боли локализируются в эпигастрии, левом подреберье или бывают опоясывающими, иррадиируют в левое подреберье, под левую лопатку, в спину. Боли могут быть приступообразными и постоянными, они усиливаются после переедания, употребления жирной, острой и жареной пищи, алкоголя. Тепло усиливает боли, применение холода несколько уменьшает. Боли с трудом купируются лекарственными препаратами. Боли несколько ослабевают при вынужденных положениях больного — коленно-локтевом, сидя, согнувшись вперед, лежа на боку с притянутыми к груди коленями. Болевой синдром сопровождается симптомами кишечной диспепсии и нарушениями стула, при этом больные жалуются на вздутия и урчание в животе, могут быть запоры и поносы. Стул при поносах обильный, жидкий, пенистый, светло-желтого цвета из-за большого количества жира. Характерны также признаки желудочной диспепсии — тошнота и рвота, которая не приносит облегчения.

При недостаточности поджелудочной железы применяются различные лекарственные средства, содержащие ферменты. Традиционно для этого используется панкреатин — препарат, приготовленный из поджелудочной железы животных [8]. Однако в условиях интенсивного кислотообразования в желудке наступала его частичная инактивация, и препарат не оказывал ожидаемого лечебного эффекта. В дальнейшем, с развитием фармацевтической промышленности, знаний о механизме процессов пищеварения, появились новые формы препаратов, содержащих панкреатин в виде таблеток, драже, гранул с защитной оболочкой и микросфер, помещенных в капсулу. В настоящее время ферментные препараты, используемые в клинической практике, должны отвечать определенным требованиям: 1) нетоксичность; 2) хорошая переносимость; 3) отсутствие существенных побочных реакций; 4) оптимум действия в интервале pH 5–7; 5) устойчивость к действию соляной кислоты, пепсинов и других протеаз; 6) содержание достаточного количества активных пищеварительных ферментов; 7) иметь длительный срок хранения [9].

В зависимости от фазы развития патологического процесса можно выделить четыре формы острого панкреатита: острый интерстициальный, соответствующий фазе отека (серозного, геморрагического, серозно-геморрагического), острый некротический, выражающий фазу образования некроза (с геморрагическим компонентом или без него); инфильтративно-некротический и гнойно-некротический, соответствующий фазе расплавления и секвестрации некротических очагов.

Для облегчения выбора тактики лечения, объема инфузионной терапии и правильной интерпретации формы

панкреатита выделяют легкую, среднюю и тяжелую степени интоксикации.

Легкая степень (встречающаяся обычно при серозном отеке поджелудочной железы) характеризуется удовлетворительным общим состоянием больного, умеренными болями в эпигастрии, тошнотой, однократной рвотой, отсутствием симптомов раздражения брюшины, неизменным цветом кожных покровов, частотой пульса в пределах 88–90 ударов в минуту, нормальным или слегка повышенным артериальным давлением (АД), высокими цифрами уроамилазы, небольшой активностью трипсина и липазы, сохраненным или слегка сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК) (дефицит 7–15%), умеренным лейкоцитозом, субфебрильной температурой.

Средняя степень интоксикации (наблюдается при мелкоочаговом некрозе железы) проявляется упорными болями в эпигастрии, которые не исчезают при применении спазмолитиков и анальгетиков, бледностью и цианотичностью кожных покровов, повторными рвотами, напряжением мышц в эпигастральной области, частотой пульса до 100–110 уд./мин, падением АД ниже исходного уровня, повышением периферического и снижением центрального венозного давления (ЦВД), высокими цифрами уроамилазы, ранней высокой активностью трипсина и липазы, снижением уровня Са и повышенным содержанием сиаловых кислот, уменьшением ОЦК (дефицит 16–35%), снижением диуреза, подъемом температуры тела до 38 °С.

Тяжелая степень интоксикации (возникает при распространенном некрозе железы) отличается тяжелым общим состоянием больного, жестокими болями в эпигастральной области, мучительной рвотой, резко бледными или цианотичными кожными покровами, нередко желтухой, появлением симптомов перитонита, частотой пульса свыше 120 уд./мин, падением уровня АД и ЦВД, снижением уроамилазы, активности трипсина и липазы, уровня Са, низким диурезом, вплоть до полной анурии, резким снижением ОЦК (дефицит 36–50%), высокой температурой, значительным нарушением функции сердца, печени, легких, почек.

В лечении острого панкреатита с самого начала превалировал оперативный метод, предложенный немецким хирургом Korbe в 1894 г. Однако высокая летальность (90–100%) даже в то время заставила сдержанно относиться к этому методу [10]. На 5-м Всероссийском съезде хирургов академик В. С. Савельев (1978) подчеркнул, что в настоящее время общепризнан преимущественно консервативный метод лечения острого панкреатита. Однако лечебная тактика диктуется главным образом формой заболевания. Если при интерстициальном и некротическом панкреатите решающее значение имеет своевременное проведение консервативной терапии и, в меньшей степени, операции, а при инфильтративно-некротическом — только консервативное лечение, то гнойно-некротическая форма требует обязательного оперативного вмешательства.

Современная консервативная терапия острого панкреатита решает следующие задачи:

- 1) ликвидация боли и спазма, улучшение микроциркуляции в железе;
- 2) борьба с шоком и восстановление гомеостаза;
- 3) подавление экзокринной секреции и активности ферментов железы;

- 4) борьба с токсемией;
- 5) нормализация деятельности легких, сердца, почек, печени;
- 6) профилактика и лечение осложнений.

В лечении панкреатита ведущее значение имеет обеспечение уменьшения панкреатической секреции, так как усиленная секреция богатого ферментами сока поджелудочной железы, особенно при значительной закупорке протока, приводит к прогрессированию процесса. Больные с тяжелым острым панкреатитом должны лечиться в отделении интенсивной терапии.

При любом варианте течения острого панкреатита лечение начинают с назначения голода, который в зависимости от тяжести заболевания назначают на 3–5 дней. При легком процессе спустя этот срок больные способны принимать пищу без боли, расширяют рацион питания, постепенно выздоравливают и в дальнейшем не требуют продолжения лечения. При более тяжелом заболевании в первые дни осуществляется постоянная аспирация желудочного содержимого и быстро определяется оптимальная тактика ведения больного. Необходимо отметить, что при грамотном ведении больные острым панкреатитом средней степени тяжести без развития панкреонекроза и парапанкреатической флегмоны могут быть излечены консервативными методами.

При выборе тактики лечения больных острым панкреатитом наиболее важно дифференцировать отечные и интерстициальные формы острого панкреатита. Показателями начавшегося некротического процесса являются изменения в сыворотке крови концентрации С-реактивного белка и эластазы. Пациенты с отечной формой панкреатита нуждаются в консервативной терапии и динамическом наблюдении, тогда как пациенты с панкреонекрозом в интенсивной терапии. Выбор тактики ведения больных определяется и функциональной состоятельностью органов и наличием сопутствующей патологии. Пациентов без сопутствующей органной патологии и с ограниченным некрозом можно лечить консервативно, тогда как пациенты с полиорганной недостаточностью или прогрессированием сопутствующей патологии являются кандидатами для хирургического лечения.

С целью подавления панкреатической секреции в настоящее время применяют ингибиторы протонной помпы, которые целесообразно вводить парентерально, в частности, пантопразол (Контролок®). Этот представитель ингибиторов протонной помпы имеет наибольшее время воздействия (до 48 часов), обеспечивая надежную блокировку продукции соляной кислоты в желудке и тем самым подавляя все ферментообразующие реакции в поджелудочной железе. В отличие от других представителей ингибиторов протонной помпы пантопразол (Контролок®) после введения не метаболизируется в печени с использованием цитохрома P450 и его коферментов, поэтому пантопразол не вступает во взаимодействие с лекарственными препаратами, претерпевающими метаболизм в печени, не конкурирует с ними и его можно сочетать с другими препаратами для лечения панкреатита как в острой, так и в хронической стадии. Начальная суточная доза Контролока® составляет 80 мг. При необходимости дозу можно титровать, увеличивая или уменьшая, в зависимости от показателей секреции кислоты в желудке. При дозах, превышающих 80 мг в сутки, их необходимо разделить на два ввода. Возможно временное увеличе-

NYCOMED

КОНТРОЛОК —

КОГДА КОНТРОЛЬ

ЖИЗНЕННО НЕОБХОДИМ

Информация для специалистов здравоохранения
ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»
119048, г. Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1
Тел.: (495) 933 55 11
Факс: (495) 502 16 25

Регистрационное удостоверение
Флаконы: ЛРС-004368/08-070608
Таблетки: П №011341/01-280408

Реклама

ние дозы больше 160 мг пантопразола, но продолжительность применения должна ограничиваться только периодом, который необходим для адекватного контроля секреции кислоты. Порошок растворяют в 10 мл физиологического раствора хлорида натрия, который добавляется во флакон. Этот раствор можно вводить непосредственно или после смешивания с 100 мл физиологического раствора хлорида натрия, 5% или 10% раствором глюкозы. Внутривенное введение необходимо проводить в течение 2–15 мин. Использовать эти лекарственные средства в вышеуказанных дозах следует до купирования болевого синдрома и ликвидации «уклонения» ферментов в кровь, после чего необходимо продолжить их прием в половинной дозе перорально еще в течение одного месяца или заменить их антацидами, такими как Алмагель, Маалокс, Фосфалюгель и др. по 6–8 раз в сутки.

Важнейшее значение в остром периоде панкреатита придается ликвидации ведущего болевого синдрома, для чего чаще всего используют сочетание ненаркотических анальгетиков и спазмолитиков.

- Метамизол натрия внутрь по 250–300 мг 2–3 р/сут
или
- 50% раствор в/м или в/в 0,1–0,2 мл/10 кг до купирования болевого синдрома
или
- Парацетамол внутрь 0,5 г 2–3 р/сут до купирования болевого синдрома
в сочетании с:
- Гиосцина бутилбромид внутрь 20 мг 3–4 р/сут, до купирования болевого синдрома
или
- Дротаверин внутрь по 30–40 мг 3–4 р/сут
или
- Папаверин внутрь или ректально по 15–20 мг 3–4 р/сут, до купирования болевого синдрома
или
- Платифиллин внутрь или п/к 3–4 мг 2–3 р/сут до купирования болевого синдрома.

В случае выраженного болевого синдрома рационально использовать наркотические анальгетики, такие как Промедол [11].

Заместительная ферментная терапия панкреатита направлена на устранение нарушений переваривания жиров, белков и углеводов. Среди большого количества панкреатических ферментов, используемых в гастроэнтерологии, предпочтение отдается лекарственным средствам, в наибольшей степени отвечающим современным требованиям:

- устойчивость к действию соляной кислоты, наличие кислотоустойчивой оболочки;
- активность липазы не менее 25000 ЕД на прием, оптимум действия ферментов в диапазоне pH 5–7;
- равномерное и быстрое перемешивание с пищей, размер микрокапсул не более 2 мм;
- быстрое высвобождение ферментов в 12-перстной кишке.

Традиционные панкреатические ферменты в виде таблеток или драже, как правило, разрушаются соляной кислотой желудочного сока, что требует увеличения суточной дозы препаратов для коррекции внешнесекреторной недостаточности. Лучшим эффектом обладают микрогранулированные ферменты [12].

Диета при панкреатите играет важную роль на всех этапах наблюдения за больными и основывается на механическом, термическом и химическом щажении поджелудочной

железы, подавлении гиперферментемии, уменьшении стаза в протоках и 12-перстной кишке, уменьшении рефлекторной возбудимости желчного пузыря.

В настоящее время разработана новая концепция нутритивной поддержки при панкреатите и пересмотрено отношение к продолжительности «голодной» диеты, парентеральному и энтеральному питанию. Доказано, что голодание усиливает темпы липолиза, вызывает развитие гиподиспротеинемии, метаболического ацидоза, усугубляет дегенеративные изменения в поджелудочной железе.

Нутритивная поддержка — это полноценное питание за счет частичного или полного парентерального и энтерального питания. Ее основная цель: обеспечение организма донаторами энергии (углеводами, липидами), пластическим материалом (аминокислотами); коррекция метаболических расстройств и восстановление трофологического статуса больного. Раннее парентеральное и энтеральное питание ускоряет репаративные процессы в ЖКТ.

Алгоритм нутритивной поддержки составляется с учетом оценки состояния больного и включает этапы парентерального, энтерального или смешанного питания и собственно диетическую терапию (диета № 5П). Лечебное питание рассматривается как фармакотерапия различных метаболических нарушений и является основным путем качественного обеспечения энергопластических потребностей организма больного.

Эффективность терапии панкреатита оценивается по динамике болевого и диспептического синдромов, нормализации уровня ферментов крови и мочи, показателей копрограммы, фекальной эластазы и увеличения массы тела больного. ■

Литература

1. Bradley E. L. III. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992 // Arch Surg. 1993; 128: 586–590.
2. Dervenis C., Johnson C. D., Bassi C. et al. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini consensus conference // Int J Pancreatol. 1999; 25: 195–210.
3. Toouli J., Brook-Smith M., Bassi C. et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis // J Gastroenterol Hepatol. 2002; (Suppl 17): S15–39.
4. Johnson C. D., Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis // Gut. 2004; 53: 1340–1344.
5. McKay A. J., Imrie C. W., O'Neill J. et al. Is an early ultrasound scan of value in acute pancreatitis? // Br J Surg. 1982; 69: 369–372.
6. Hogan W. J., Sherman S., Pasricha P. et al. Sphincter of Oddi manometry // Gastrointest Endosc. 1997; 45: 342–48.
7. Brown A., Baillargeon J. D., Hughes M. D. et al. Can fluid resuscitation prevent pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis? // Pancreatology. 2002; 2: 104–107.
8. Graham D. Y. Enzyme replacement therapy of exocrine insufficiency in man. Relation between in-vitro potency in commercial pancreatic extracts // N. Engl. J. Med. 1977. 296. P. 1314–1317.
9. Златкина А. П., Белоусова Е. А., Никитина Н. В., Силиверстова Т. П. Современная терапия хронического панкреатита. 2-я Гастр. неделя. 1996. Отдельн. выпуск. 4 с.
10. Li H., Qian Z., Liu Z., Liu X., Han X., Kang H. Risk factors and outcome of acute renal failure in patients with severe acute pancreatitis // J Crit Care. Sep 23, 2009.
11. Мишушкин О. Н. Хронический панкреатит: вопросы патогенеза, диагностики и лечения // Трудный пациент. М., 2003. № 1. С. 26–30.
12. Ивашкин И. Т. Современные вопросы клинической панкреатологии // Вестник РАМН. 1993. № 4. С. 29–34.

Труднорубцующиеся гастродуоденальные язвы

О. Н. Минушкин, доктор медицинских наук, профессор

Л. В. Масловский, доктор медицинских наук, доцент

ФГУ Учебно-научный медицинский центр УД Президента РФ, Москва

Ключевые слова: язвенная болезнь, ингибиторы протонной помпы, подавление желудочной секреции, рефрактерные желудочные язвы, антихеликобактерная терапия, Панавир, эрадикационная терапия, антральные G-клетки, pH-метрия.

Вопросы клиники, диагностики и лечения труднорубцующихся язв (ТРЯ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДК) сохраняют свою актуальность, несмотря на достигнутые успехи в лечении язвенной болезни (ЯБ). Их частота после введения в клиническую практику ингибиторов протонной помпы (ИПП) существенно сократилась, однако проблема ТРЯ по-прежнему не исчезла с повестки дня. Это относится и к лечебно-диагностическим аспектам и к определению самого понятия ТРЯ.

По мнению А.А. Шептулина к труднорубцующимся (торпидным, резистентным, длительно не заживающим) гастродуоденальным язвам относят язвы, не рубцующиеся в течение 12 недель. По другим данным, к длительно нерубцующимся язвам относят язвенные дефекты, срок заживления которых на фоне стандартной терапии превышает 6 недель при локализации в желудке и 4 недели при локализации в ДК [1]. Существует точка зрения, согласно которой ТРЯ считаются язвы ДК, не рубцующиеся в течение 6–8 недель, язвы желудка — в течение 10–12 недель [2]. Таким образом, в настоящее время нет единого мнения о том, какие язвы следует считать труднорубцующимися. Это приводит к тому, что данные о частоте ТРЯ варьируют от 1% до 10% и даже 22–23% [3–5]. С другой стороны, определение ТРЯ, основанное только на сроках заживления, не дает представления о проводимом лечении (блокаторы H₂-рецепторов гистамина, ИПП, комбинированная терапия с использованием гастропротекторов), которое и было неэффективным. В настоящее время препаратами выбора в лечении ЯБ являются ИПП, поэтому резистентность к этой группе препаратов и должна присутствовать в определении. Вопрос о дозе ИПП, в контексте рефрактерности к терапии,

Причины и факторы, ассоциированные с пептической язвой

Таблица

Наиболее частые причины:

НР-ассоциированные язвы, прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), стресс-язвы

Специфические формы пептических язв:

Гастронома, множественная эндокринная неоплазия 1-го типа, спорадическое увеличение тучных клеток/базофилов, мастоцитоз, гиперплазия/гиперфункция антральных G-клеток

Другие причины:

Вирусная инфекция (вирус герпеса 1-го типа или цитомегаловирус); другие инфекции; дуоденальная обструкция; сосудистая недостаточность; ассоциированные с кристаллической формой кокаина перфорации; радиационно-индуцированные; индуцированные химиотерапией (при инфузии в печеночную артерию); амилоидоз 3-го типа

также является дискуссионным: доза препарата должна быть достаточной для подавления желудочной секреции и купирования симптомов, при этом она может быть как стандартной, так и двойной или большей. А. Lanas и соавт. к рефрактерным дуоденальным язвам относят те, которые не зажили при использовании полной дозы H₂-блокаторов за 8 недель или ИПП — за 6 недель; к рефрактерным желудочным язвам — язвы, не зарубцевавшиеся за 12 недель лечения H₂-блокаторами или за 8 недель терапии ИПП [6]. По мнению J.J. Kim и соавт. (2007) рефрактерными следует считать язвы, не зажившие за 12 недель лечения ИПП или быстро рецидивировавшие после прекращения антисекреторной терапии.

По нашему мнению, к ТРЯ следует относить язвы, которые не зарубцевались или не показали существенной динамики заживления при эндоскопическом исследовании при адекватной антихеликобактерной и антисекреторной терапии (ИПП) в течение 4 и 6 недель (для дуоденальных и желудочных язв соответственно) при исключении их симптоматического характера.

Последнее дополнение представляется важным, так как причин и факторов, ассоциированных с пептической язвой, достаточно много. Так, А. Н. Soll выделяет следующие [7] (табл.).

Более привычным представляется выделение симптоматических язв

в отдельную (от ЯБ) категорию. К ним относят:

- стрессовые язвы;
- сочетанные язвы при сопутствующих заболеваниях сердечно-сосудистой системы, легких, печени, поджелудочной железы и почек, диффузных заболеваниях соединительной ткани (склеродермии); системных васкулитах (узловом полиартериите), системных гранулематозах неизвестной этиологии (саркоидозе), болезни Крона;
- лекарственные язвы;
- эндокринные язвы (при синдроме Золлингера–Эллисона, гиперпаратиреозе);
- на фоне инфекционных заболеваний [1, 8–12].

Симптоматические язвы следует иметь в виду при плохом заживлении язвенного дефекта, так как в ряде случаев они характеризуются резистентностью к противоязвенной терапии [12].

Многочисленные данные, полученные за последние годы, позволяют считать хеликобактерную инфекцию ключевым фактором в патогенезе ЯБ. Использование современных стандартизованных схем эрадикационной терапии способствовало снижению частоты ТРЯ и рецидивов в последнее десятилетие. Известно, что *Helicobacter pylori* замедляет заживление язвенного дефекта, нарушая миграцию эпителиоцитов, реэпителизацию, усиливая апоптозную

Контактная информация об авторах для переписки: lemas3@yandex.ru

активность фибробластов lamina propria и снижая кровоток в краях и дне язв, активизируя матриксные металлопротеиды [13–16]. *H. pylori* вырабатывает целый ряд ферментов, повреждающих защитный барьер слизистой оболочки, а также цитокины, которые активируют иммунокомпетентные клетки, обуславливая развитие хронического воспаления [17, 18]. К факторам, обуславливающим рефрактерность к терапии, ряд авторов относят: реинфекцию и большую устойчивость кокковых форм к воздействию внешней среды, суперинфекцию, полиморфизм бактерий, распространение различных мутантов с различной генетической структурой, обладающих устойчивостью к химиотерапевтическим препаратам [19, 20–23].

Существует точка зрения, согласно которой тяжесть ЯБ не зависит от наличия инфекции *H. pylori* (ей отводится ведущая роль в затяжном течении заболевания), а замедляет репарацию мукозная микрофлора за счет усиления воспалительно-дистрофических процессов в тканях. Мукозная флора (более 20 видов и родов), обладающая патогенными свойствами, выявляется в 72,3% при ТРЯ и приводит к формированию патомикробиоценоза, соответствующего дисбактериозу 3–4 степени [13, 32, 38–40].

Также не достаточно изучено влияние вирусной инфекции (вирус герпеса 1-го типа, цитомегаловирус) на формирование ТРЯ, хотя определенная роль вирусов в образовании язв и признается [7]. Так, висцеральная форма герпетической инфекции мигрирует в верхние отделы желудочно-кишечного тракта со слизистой ротоглотки, в слизистую пищевода и далее либо по блуждающему нерву. Характер течения воспаления носит хронический рецидивирующий характер на фоне развивающейся иммуносупрессии, что является провоцирующим фактором реактивации инфекционного процесса. На слизистой появляются множественные овалы эрозии с гиперемизированным дном, часть из которых покрыта фибринозными пленками. С помощью рентгенологического исследования с бариевой взвесью выявить ранние изменения пищевода и отличить герпетическое поражение от воспаления, вызванного другими возбудителями, невозможно. При эзофагогастроскопии находят на слизистой везикулы и мелкие эрозии с отвесными краями, нередко покрытые фибринозными пленками. Впоследствии эрозии увеличиваются в размерах и сливаются с образованием множественных язв. Для

постановки диагноза нужна биопсия — обычная (из края язвы) или щеточная. На цитологической картине отмечаются характерные признаки: баллонная дистрофия эпителия и внутриядерные эозинофильные включения, окруженные зоной просветления; в мазках обнаруживаются гигантские эпителиальные клетки. Диагностическое значение имеет выделение вируса в культуре клеток, что занимает несколько дней. Противовирусные средства облегчают состояние больного и ускоряют заживление эрозий, однако необходимо иммунокорректирующее действие для увеличения продолжительности периода ремиссии. В этом плане определенный практический и теоретический интерес представляют полученные нами данные при испытании препарата Панавир в рубцевании язвы вообще и рубцевании длительно не заживающих язв в частности.

Панавир — российский противовирусный и иммуномодулирующий препарат растительного происхождения, состоящий из гексозных гликозидов, назначали в дозе 5 мл 0,004% раствора для внутривенного введения в ампулах через день в течение 10 дней. На период болей в животе назначался Альмагель в дозе 15 мл 4 раза в день за 1 час до еды. В исследование были включены 30 пациентов с ЯБ (21 мужчина и 9 женщин), ассоциированной с *H. pylori*, в стадии обострения, язвенная болезнь желудка (ЯБЖ), 8 пациентов) с локализацией язв в теле или в антральном отделе желудка (АЖ) (по 4 больных в каждой), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБДК, 22 пациента). Возраст пациентов колебался в пределах от 18 до 65 лет (средний возраст $42,3 \pm 4,1$ года). Длительность заболевания у больных составила в среднем $6,8 \pm 0,5$ года. Оценивались сроки заживления и НР-статус пациентов. Следует отметить, что до лечения у 4 больных (2 — с язвой в теле желудка и 2 — с язвами в антральном отделе) язвы носили торпидный характер: терапия блокаторами протонной помпы и гастропротекторами в адекватной дозе в течение 2–4 месяцев не привела к заживлению язв. Назначение Панавира сопровождалось полным рубцеванием язв тела желудка через две недели и язв АЖ через три недели от начала терапии. Оценивая влияние Панавира на *H. pylori*, обнаружили, что у 4 больных зафиксировано исчезновение *H. pylori*, а у 6 пациентов — уменьшение степени обсемененности *H. pylori* в слизистой оболочке. Причем противомикробной активностью препарат

не обладает, следовательно, этот эффект можно связать с влиянием на иммунную систему. У тех больных с персистенцией *H. pylori*, у которых иммунная система была «готова» к тому, чтобы справиться с НР-инфекцией, влияние препарата оказалось достаточным для того, чтобы либо уменьшить степень обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки, либо элиминировать *H. pylori* полностью.

Особое внимание привлекает возможность использования Панавира в лечении больных с ТРЯ, у которых на его фоне произошло рубцевание язвы в течение ближайших двух недель. Это вселяет надежду на то, что у больных с ТРЯ Панавир окажется препаратом выбора. Возможной точкой приложения препарата в терапии ТРЯ может оказаться иммунная система/вирусная инфекция, а также выявленные анти-ульцерогенное и репаративное свойства Панавира, которые позволят на раннем этапе ускорить защитные факторы слизистой желудка и значительно сократить период рубцевания хронической язвы.

В последнее десятилетие отмечено увеличение НР-негативных форм ЯБДК, при этом исходы лечения достоверно хуже у НР-негативных пациентов, особенно если эрадикационная терапия назначается эмпирически [24]. Распространенность ЯБДК, не ассоциированной с *H. pylori*, стала увеличиваться: от 2–3,0% в Японии и Великобритании до 45,0% в Австралии (цит. по В. А. Исакову, И. В. Доморадскому, 2003). В России *H. pylori* не выявляется у 13,0–30,0% больных ЯБ; у 15,0% больных ЯБДК и 41,0% больных ЯБЖ отсутствуют значительные титры всех фракций Ig к *H. pylori* [25, 26].

К причинам рефрактерности может быть отнесена неэффективность антисекреторной терапии ИПП вследствие резистентности, быстрой метаболизации: у 9–18% пациентов не удается достичь адекватного снижения уровня кислотообразования, что способствует сохранению болевого синдрома и увеличению сроков рубцевания язвенного дефекта [12, 28]. Недостаточность подавления желудочной секреции может наблюдаться вследствие резкого увеличения кислотной продукции при гастриноме, множественной эндокринной неоплазии 1-го типа, мастоцитозе, гиперплазии/гиперфункции антральных G-клеток. В этой ситуации показано проведение суточной рН-метрии на фоне приема ИПП с подбором адекватной дозы препарата, изучение уровня гастрина и количества пилорических G-клеток.

Таким образом, у части пациентов рефрактерность гастродуоденальных язв может быть связана с неэффективностью эрадикации вследствие формирования резистентности к антибактериальным средствам, замедлением репарации мукозной флорой или вирусной инфекцией, недостаточным угнетением секреции соляной кислоты и формированием НР-негативных язв.

К факторам, замедляющим рубцевание язвы, относят пожилой возраст и мужской пол: среди больных с ТРЯ преобладают лица старше 40 лет — 72,2–80,0%, соотношение женщины и мужчины составляет 1:6–8 [29–31]. Это связывают с большой распространенностью среди мужчин вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем) и более высокими показателями кислотообразующей функции желудка, большей площадью язвенного дефекта [31, 33]. Другие исследователи указывают, что у женщин в 53,8% случаев формируется атипичное течение ЯБ с медленным рубцеванием язвы в 18,0% случаях в климактерическом периоде в связи с угасанием гормональной активности яичников [34].

Из других факторов важная роль в формировании ТРЯ придается сопутствующей патологии других органов пищеварения, дыхательной, эндокринной и сердечно-сосудистой систем. Сочетание ЯБ с другой патологией создает определенные трудности в диагностике и снижает эффективность базисной терапии. При выборе терапии возникает необходимость учитывать ее влияние, как положительное, так и отрицательное, на развитие полиморбидной причинно-следственной трансформации [35–37].

Нарушение кровообращения в серозной оболочке желудка и ДК считают одним из важных патогенетических факторов развития длительных трофических нарушений в гастродуоденальной зоне вследствие гипоксии [41, 42]. Гипоксически-дистрофические изменения связаны с нарушением центральной и периферической гемодинамики, влиянием продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), которые способны вызывать повышение тонуса сосудов, снижение скорости кровотока примерно на 24,4%, усиление существующей гипоксии и как следствие — снижение уровня гастральных муцинов [43]. У больных с ТРЯ ДК выявлены нарушения микроциркуляции различной степени выраженности в 86,4% случаях, у больных с ТРЯ желудка — в 81,2–90,85% [32].

Традиционный подход к лечению ЯБ не всегда решает проблему, о чем свиде-

тельствует сам факт существования длительно незаживающих язв. В то же время отмечают, что при эрадикации *H. pylori* язвы рубцуются быстрее и качественнее [44]. В условиях нарастания экспансии мутагенных штаммов *H. pylori*, обладающих резистентностью к действию эрадикационных средств, необходимым условием эффективного лечения является подавление хеликобактерной инфекции, что достигается использованием эффективных ИПП, иногда высокими дозами их, использованием достаточных доз антибактериальных препаратов и достаточной продолжительностью лечения [45–47].

Центральное место в лечении ЯБ занимают ИПП. Представляется целесообразным использование следующей тактики их применения. При сохранении болевого синдрома на 3–5 сутки от начала лечения ИПП необходимо проведение суточной внутрижелудочной рН-метрии и фармакологической пробы с антисекреторными препаратами для исключения рефрактерности или быстрого метаболизирования ИПП [12]. При невозможности осуществления рН-метрической пробы у пациентов с сохраняющимся болевым синдромом необходима смена антисекреторного средства с назначением препарата следующего класса [48, 49]. Согласно другой точке зрения, терапия ТРЯ должна осуществляться более высокими дозами ИПП до полного заживления язв с поддерживающей терапией в течение года [29].

С целью оптимизации регенераторно-репаративных процессов применяют даларгин, различные методы низкоинтенсивной лазерной терапии [50–52]. Под влиянием лазерного излучения возрастают реологические параметры желудочной слизи: предел упругости геля повышается в 1,5 раза, его эффективная вязкость в 1,6 раза, отмечается рост фагоцитарной активности нейтрофилов и нормализация показателей гуморального иммунитета с достоверным улучшением микроциркуляции в области язвенного дефекта [52, 54, 55]. Для преодоления резистентности и повышения эффективности лечения проводят коррекцию дисбиоза Лактобактерином, Бифиформом [53].

При сочетанной патологии снижается эффективность базисной терапии, исключается возможность использования монотерапии, что диктует необходимость целенаправленного подбора медикаментов. Наиболее универсальными лекарственными средствами считают антагонисты кальция и бета-адреноблокаторы, поскольку они оказывают лечебное

воздействие не только на сердечно-сосудистую систему, но и на желудочно-кишечный тракт. Включение в терапию Коринфара и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, особенно в сочетании с внутривенным лазерным облучением, является патогенетически оправданным и клинически эффективным, т.к. ускоряет ликвидацию болевого и диспептического синдромов, сокращает сроки и увеличивает процент рубцевания язв, способствует нормализации гемостатической, микроциркуляторной, секреторной и моторной функции желудка [52, 56]. При ЯБ, протекающей с артериальной гипертензией, рекомендуют Ангинин, Трентал (пентоксифиллин), Курантил, Дипиридамол, Танакан с целью улучшения микроциркуляции.

В заключение следует отметить следующие моменты.

Необходимо общепринятое определение ТРЯ, которое может быть выработано на основе консенсуса, широкого обсуждения в периодической печати, на очередном съезде гастроэнтерологов. Это позволит выработать конкретный диагностический алгоритм, сравнить предлагаемые способы лечения, разработать и оценить новые.

Лечебно-диагностические подходы на первом этапе должны опираться на определение и эрадикацию *H. pylori* и адекватную кислотосупрессию, с использованием при необходимости суточной рН-метрии. При отсутствии эффекта от этих мероприятий вторым этапом является проведение дифференциальной диагностики с симптоматическими язвами.

Сообщения о возможности использования новых (медикаментозных и немедикаментозных) способов лечения (репаративных, пробиотиков, лазерной терапии, иммуномодулирующей, противовирусной терапии и пр.) по существу не выходят за рамки пилотных исследований. Это не позволяет рекомендовать их к использованию вне рамок подобных испытаний.

При наличии сопутствующей патологии выбор препаратов для ее лечения должен учитывать их возможное как негативное, так и позитивное действие на течение ЯБ. ■

Литература

1. Окорочков А. Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т. 1. Диагностика болезней органов пищеварения. М., 2002. С. 560.
2. Шкатова Е. Ю. Механизмы формирования торпидного течения гастродуоденальных язв, разработка многофакторного прогнозирования и патогенетического лечения. Автореферат дис. д.м.н. М., 2008. 48 с.

3. *Remacha Tomey B., Lanas Arbeloa A., Sainz Samitier R.* Refractory peptic ulcer: the pathogenic mechanisms *Rev Esp Enferm Dig.* 1995; 87 (6): 453–59.
4. *Rodriguez Hernandez H., Sanchez Anguiano L. F., Quinones E.* Eradication of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer and chronic gastritis // A randomized clinical trial *Rev Gastroenterol Mex.* 1998; 63 (1): 21–27.
5. *Барановский А. Ю., Назаренко Л. И.* Неблагоприятные варианты течения язвенной болезни. СПб, 2006. С. 144.
6. *Lanas A., Remacha B., Sainz R., Hirschowitz B. I.* Study of outcome after targeted intervention for peptic ulcer resistant to acid suppression therapy // *Am J Gastroenterol.* 2000; 95: 513–519.
7. *Soll A. H.* Gastric, duodenal, and stress ulcer. In: Sleisinger M., Fordtran J. eds. *Gastrointestinal Disease.* 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1993: 580.
8. *Шентулин А. А., Хакимова Д. П.* Алгоритм лечения больных язвенной болезнью // *Русский медицинский журнал.* 2003. Т. 11. № 2.
9. *Пономарев А. А., Куликов Е. П.* Необычные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Рязань, 2003. С. 343.
10. Руководство по гастроэнтерологии. Т. 1. Болезни пищевода и желудка / Под ред. Комарова Ф. И., Гребнева А. Л., Шентулина А. А. М., 1995. С. 534–550.
11. *Metz D. C., Fulda G. J., Olsen K. M.* et al. Intravenous esomeprazole pharmacodynamics in critically ill patients // *Curr Med Res Opin.* 2010; 26 (5): 1141–1148.
12. *Маев И. В., Казюлин А. Н., Дичева Д. Т., Бурагина Т. А.* Факторы риска развития и лечение труднорубцующихся язв желудка и 12-перстной кишки // *Фарматека.* 2010. № 15, с. 39–43.
13. *Аруин Л. И.* Регенерация гастродуоденальных язв и *Helicobacter pylori*. Как язва становится хронической // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2002. № 1. С. 113.
14. *Marshall B. J.* *Helicobacter pylori* // *Amer. J. Gastroenterol.* 1994. V. 89 (8). P. 116–128.
15. *Li H., Mellgard B., Helander H. F.* Inoculation of *VacA-* and *CagA-* *Helicobacter pylori* delays gastric ulcer healing in the rat // *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 1997. V. 32 (5). P. 439–444.
16. *Keto Y., Ebata M., Okabe S.* Pharmacological study on the pathological changes of the gastric mucosa in *Helicobacter pylori*-infected Mongolian gerbils // *Nippon Yakurigaku Zasshi.* 2001. V. 118 (4). P. 259–268.
17. *Graham D. Y.* *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of duodenal ulcer: interaction between duodenal acid load, bile, and *Helicobacter pylori* // *Am. J. Gastroenterol.* 2000. V. 95 (1). P. 87–91.
18. *Atherton J. C.* et al. Clinical and pathological importance of heterogeneity in *vacA*, the vacuolating cytotoxin gene of *Helicobacter pylori* // *Gastroenterology.* 1997. V. 112 (1). P. 92–99.
19. *Gebel J.* et al. Disinfectant activity against different morphological forms of *Helicobacter pylori*: first results // *J. Hosp. Infect.* 2001. V. 48. Suppl. A. P. 58–63.
20. *Monstein H. J., Jonasson J.* Differential virulence gene mRNA expression in coccoid forms of *Helicobacter pylori* // *Biochem Biophys Res Commun.* 2001. V. 285 (2). P. 530.
21. *Han S. R.* et al. *Helicobacter pylori*: clonal population structure and restricted transmission within families revealed by molecular typing // *J. Clin. Microbiol.* 2000. V. 38 (10). P. 3646–3651.
22. *Lin L. F.* et al. Comparative genomics of the restrictions/modification systems in *Helicobacter pylori* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001. V. 98 (5). P. 2740.
23. *Megraud F.* Epidemiology of antimicrobial resistance implications for treatment failure // *H. pylori* resistance and management strategies. World Congress of Gastroenterology. Montreal, 2005.
24. *Sugiyama T.* et al. Attributable risk of *H. pylori* in peptic ulcer disease: does declining prevalence of infection in general population explain increasing frequency of non-*H. pylori* ulcers? // *Dig. Dis. Sci.* 2001. V. 46 (2). P. 307.
25. *Гриневич В. Б.* и др. Особенности язвенной болезни, не связанной с *Helicobacter pylori* // *Терапевтический архив.* 2002. № 2. С. 2427.
26. *Бутов М. А.* Об этиологии и патогенезе язвенной болезни // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2003. № 5. С. 5–9.
27. *Исаков В. А., Домарадский И. В.* Хеликобактериоз М.: ИД Медпрактика-М, 2003. 412 с.
28. *Labenz J., Leverkus F., Borsch G.* Omeprazole plus amoxicillin for cure of *Helicobacter pylori* infection. Factors influencing the treatment success // *Scand. J. Gastroenterol.* 1994. V. 29. P. 1070–1075.
29. *Соколова Г. Н.* и соавт. Осложненная форма хронической язвы желудка // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2002. № 4. С. 14–20.
30. *Ступин В. А.* и соавт. Особенности течения язвенной болезни в пожилом возрасте // *Лечащий Врач.* 2000. № 3. С. 54–55.
31. *Молчанова Ж. И.* Особенности клиники, диагностики и лечения труднорубцующихся язв желудка: автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 1989. 25 с.
32. *Преображенский В. Н.* и соавт. Роль *Samruylobacter pylori* и мукозной микрофлоры в патогенезе длительно незаживающих язв желудка // *Терапевтический архив.* 1991. № 2. С. 19–21.
33. *Шентулин А. А., Молчанова Ж. И.* Труднорубцующиеся язвы желудка // *Клиническая медицина.* 1991. № 3. С. 34–38.
34. *Орловский В. Ф., Медведев В. Н.* Особенности клинического течения и лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у женщин // *Терапевтический архив.* 1991. № 2. С. 9–12.
35. *Минушкин О. Н.* и соавт. Язвенная болезнь. М., 1995. 196 с.
36. *Чорбинская С. А.* и соавт. Некоторые особенности длительно незаживающих гастродуоденальных язв у больных с сочетанной язвенной болезнью и ИБС // *Перспективные проблемы гастроэнтерологии.* М., 1994. С. 138–139.
37. *Смирнова Л. Е.* Влияние артериальной гипертензии на течение язвенной болезни // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2003. № 5. С. 172–173.
38. *Аруин Л. И.* Качество заживления гастродуоденальных язв: функциональная морфология. Роль методов патогенетической терапии // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2006. № 5. С. 40–49
39. *Чернин В. В.* Язвенная болезнь. Тверь, 2000. 359 с.
40. *Базлов С. Н., Сергеев С. А.* Особенности микрофлоры гастродуоденальной зоны при язвенной болезни в различных возрастных группах // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* 2005. № 1–2. С. 9.
41. *Лазебник Л. Б.* и соавт. Роль висцерального кровотока при заболеваниях органов пищеварения // *Клиническая геронтология.* 2005. Т. 11. № 9. С. 73.
42. *Kalia N.* et al. Studies of gastric mucosal microcirculation // *Gut.* 1997. V. 40. P. 31–35.
43. *Опарин А. Г., Опарин А. А.* Окислительный стресс в механизме реализации психосоматических расстройств при дуоденальной язве у студентов // *Терапевтический архив.* 2005.
44. *Imaizumi H.* et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication therapy on the healing process of peptic ulcers // *Nippon Rinsho.* 1999. V. 57 (1). P. 167–72.
45. Стандарты диагностики и терапии кислотозависимых заболеваний, в том числе ассоциированных с *Helicobacter pylori*. Третье Московское соглашение, 4 февр. 2003 г. Под ред. Л. Б. Лазебника и Ю. В. Васильева // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2005. № 3. С. 1–4.
46. *Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.* Guidelines for the Management of *Helicobacter Pylori* Infection // *European Gastroenterology Review.* 2005.
47. *Ивакин В. Т.* и соавт. Рекомендации по диагностике и лечению язвенной болезни: пособие для врачей. М., 2005. 30 с.
48. *McKeage K., Blick S. K., Croxtall I. D.* et al. Esomeprazole: a review of its use in the management of gastric acid-related diseases in adults // *Drugs.* 2008, 68 (11): 1571–607.
49. *Katz P. O., Castell D. O., Chen Y.* et al. Intra-gastric acid suppression and pharmacokinetics of twice-daily esomeprazole: a randomized, three-way crossover study // *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20 (4): 399–406.
50. *Циммерман Я. С., Ведерников В. Е.* Хронические гастродуоденальные эрозии: клинико-патогенетическая характеристика, классификация, дифференцированное лечение // *Клиническая медицина.* 2001. № 6. С. 30–36.
51. *Козлов В. И., Буйлин В. А.* Лазеротерапия с применением АЛТ «Мустанг». Под ред. О. К. Скобелкина. М.: «Аспект Пресс», 1995. 143 с.
52. *Афончиков Ю. В.* Применение низкоэнергетического лазерного излучения в лечении больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки с сопутствующей ишемической болезнью сердца: автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 1993. 22 с.
53. *Яковенко Э. П.* и соавт. Влияние пробиотика бифидоформа на эффективность лечения инфекции *Helicobacter pylori* // *Терапевтический архив.* 2006. № 2. С. 21–26.
54. *Горбань В. В., Пономарева Е. П.* Влияние лазерного излучения на функциональные параметры слизистой оболочки желудка и заживление гастродуоденальных язв // *Физиология и патология пищеварения.* Краснодар, 2002. С. 42–43.
55. *Матюшичев В. Б., Солдатов А. И.* Факторы эффективности лечения дуоденальных язв светом лазера на парах меди // *Российский гастроэнтерологический журнал.* М., 2000. № 2. С. 37–40.
56. *Калинин А. В.* и соавт. Хронический абдоминальный ишемический синдром и сочетанные с ним заболевания: особенности клиники, диагностики и лечения // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2003. № 6. С. 19–23.

Ревматическая полимиалгия и гигантоклеточный артериит

С. И. Овчаренко, доктор медицинских наук, профессор

И. С. Щендрин, кандидат медицинских наук

М. П. Троицкая

Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Ключевые слова: гигантоклеточный (височный) артериит, сенильная ревматическая подагра, соединительнотканые структуры, глюкокортикостероиды, преднизолон.

Ревматическая полимиалгия (РП) — системное воспалительное заболевание неясной этиологии, встречающееся у людей пожилого возраста, характеризующееся болями и скованностью мышц плечевого и/или тазового пояса. Нередко (в 15%) РП сочетается с гигантоклеточным (височным) артериитом (ГА), ранее именовавшимся как болезнь Хортона.

Первое описание РП представил William Bruce в 1888 г., когда было опубликовано наблюдение над пятью пожилыми пациентами с болями в проксимальных отделах конечностей и выраженной утренней скованностью и дано обозначение этому симптомокомплексу как «сенильная ревматическая подагра». В дальнейшем заболевание рассматривалось в рамках плечелопаточного периартроза. В 1945 г. L. Vagratuni предложил термин «несуставной ревматоидный артрит», наблюдая за восемью пациентами с первоначальным диагнозом ревматоидного артрита (РА), у которых заболевание протекало нетипично с поражением проксимальных отделов конечностей и отсутствием суставных деформаций. Но и этот термин не полностью отражал суть болезни и был принят не всеми. В разных странах заболевание определялось по-разному: «гемискапулярный периартроз» (Einar Meulengracht), «ризомелический псевдополиартрит» (Jacques Forestier и E. Certonncini), «ревматоидный синдром у лиц пожилого возраста» (G. D. Kersley).

Термин «ревматическая полимиалгия» (РП) впервые был предложен в 1957 г. Н. S. Varberg и вскоре стал общепринятым. Работы L. A. Nealeу, определившего РП как системное заболевание суставов, основным проявлением кото-

рого является доброкачественный синовит, показали патогенетическую необоснованность термина «полимиалгия», который все же исторически продолжает использоваться для обозначения данного страдания. В нашей стране заболевание изучается с начала 70-х годов благодаря работам М. Г. Астапенко, С. Д. Сидельниковой, Э. Р. Агабабовой, которые в 1976 г. представили описание клинического случая РП. Позже уже Н. В. Бунчук опубликовал монографию (1992 г.) «Гигантоклеточный артериит и ревматическая полимиалгия».

В настоящее время общепризнано, что РП нельзя относить к редкой патологии. По данным мировой статистики частота заболевания колеблется от 28,6 до 133 на 100 тыс. населения старше 50 лет с возрастным пиком в 65–75 лет. Начинается РП исключительно в пожилом возрасте. Крайне редко болезнь поражает более молодых лиц (45–49 лет). В отличие от этого, ГА встречается и у молодых лиц. Примечательно, что РП развивается почти исключительно у физически крепких людей без серьезных соматических расстройств и в 2–3 раза чаще у женщин, чем у мужчин [1]. В США заболевают представители только белой расы в возрасте 50 лет и старше с частотой 53,7 на 100 тыс., в Швеции — 28,6 на 100 тыс., в Норвегии — 32,8 на 100 тысяч. РП болеют и жители южных стран, например, Италии и Испании [2]. Распространенность ГА в настоящее время составляет 200 на 100 тыс. лиц старше 50 лет, причем в скандинавских странах он встречается чаще, чем в других европейских государствах и США [3]. За последние годы, по мере роста осведомленности врачей, число диагностированных случаев ГА постоянно увеличивается.

Несмотря на то, что изучением этих заболеваний занимаются более 50 лет, их этиология остается неизвестной. Доказана наследственная предрасположенность к этому заболеванию. При HLA-

типировании с повышенной частотой выявляются аллели HLA-DRB1*04 и DRB1*01, обнаружение которых служит фактором риска развития РП и ГА [4]. Что касается РП, то не исключена роль вирусной или бактериальной инфекции в ее возникновении. Поиски инфекционного начала оказались безуспешными: изучали уровень антител к различным вирусам, но поиски антител не привели пока к положительным результатам [5]. Тем не менее, в круг возбудителей, которые могут вызывать данное заболевание, в настоящее время включают парвовирус, аденовирус, вирус гриппа, а также *Chlamydia pneumoniae*, стимулирующие иммунную систему у генетически предрасположенных индивидуумов [4]. В Швеции в 1994 г. после эпидемической вспышки парвовирусной инфекции наблюдался высокий подъем заболеваемости РП на протяжении 12 месяцев после эпидемии. Описаны случаи возникновения РП вслед за вакцинацией от гриппа [6]. В последние годы в развитии РП большое значение стали придавать экологическому фактору. Обсуждается роль стрессовых ситуаций, переохлаждения.

Патогенез РП остается загадкой. Несомненно участие иммунной системы, хотя ни стойких дефектов иммунного ответа, ни специфических антител не выявлено. Отмечается повышенная продукция интерферона гамма, интерлейкина-1 и интерлейкина-6 [4]. Патоморфология РП характеризуется отсутствием полиорганности, в отличие от других диффузных заболеваний соединительной ткани.

Несмотря на название РП — это системное заболевание суставов, без каких-либо признаков поражения мышечной ткани. Многочисленные исследования биоптатов болезненных мышц не выявили морфологических изменений. При этом системном воспалительном заболевании соединительной ткани поражаются соединительнотканые структуры только

периартикулярных тканей и синовиальной оболочки: сухожилия мышц в местах прикрепления к костям, капсула суставов, соединительнотканная прослойка мышц, фасции и т. д. Обязательным является развитие бурситов [6]. В последнее время доказано наличие синовита крупных проксимальных суставов у всех больных РП. Реже встречается синовит более дистальных суставов. Синовиальная природа заболевания подтверждается такими методами обследования, как артроскопия, МРТ и сцинтиграфия суставов. Характерной особенностью синовита при РП в отличие от РА является более доброкачественное течение, отсутствие эрозивных изменений суставной кости, отсутствие деформаций суставов и склонность к самопроизвольному излечению.

Заболевание, как правило, начинается остро, среди полного здоровья. Больной ложится спать в хорошем самочувствии, а утром не может встать с постели из-за выраженной боли и скованности суставов. Чаще наблюдается нарастание симптомов в течение 1–2 дней, иногда развитие их происходит постепенно. Нередко начало заболевания связывают с перенесенным ОРВИ. Иногда развернутой клинической картине предшествует бессимптомное ускорение СОЭ или длительный лихорадочный синдром, что заставляет включать РП при проведении дифференциальной диагностики в рамках «лихорадка неясного генеза» у пожилых [7, 8].

Наиболее характерным проявлением РП является синдром поражения опорно-двигательного аппарата: боль и скованность в проксимальных отделах конечностей. В 100% случаев поражения симметричны, хотя в самом начале возможна односторонность поражения. Одновременно боли отмечаются не менее чем в двух из указанных трех областей. Постоянные боли режущего, тянущего, рвущего характера резко усиливаются при движении. Характерна утренняя скованность. Кроме того, ощущение скованности появляется после любого периода неподвижности. Интенсивность болей четко связана с активностью болезни. Из-за болей ограничиваются движения: больным трудно встать, сесть, поднять руки, завести их за спину, невозможно без помощи войти в транспорт и т. д. Важно пронаблюдать, как больной поднимается с постели: сначала медленно, морщась от боли, поворачивается на бок, подтягивает ноги к животу, спускает их с постели, опираясь руками, с трудом садится и лишь затем, также с помощью рук, встает. Боли могут возникать и в других

областях опорно-двигательного аппарата (бедрях, голенях, ягодицах, спине, даже в предплечьях), но не столь закономерно. В покое боли обычно стихают, хотя в 25–30% случаев сохраняются. Часто беспокоят ночные боли, которые усиливаются под влиянием тяжести тела, давления. Сон из-за этого становится прерывистым, отдых нарушается [3].

Симптоматика болезни постепенно нарастает и через 2–6 недель достигает пика, при этом объективные изменения невелики. При пальпации мышц болезненность небольшая или отсутствует вообще. Нет ни атрофий, ни инфильтраций в мышцах плечевого и тазового пояса, мышечная сила сохранена.

Артриты при РП обычно появляются через несколько месяцев после возникновения мышечных болей: это ремиттирующий серонегативный симметричный синовит с небольшим отеком — признак обострения РП. Очень редко боли в кистях, синовиты, воспаление связочного аппарата кистей, тендовагиниты и т. д. манифестируют заболевание (так называемая дистальная мышечно-скелетная манифестация РП).

Особенностями суставного синдрома при РП являются [9]:

- небольшое число пораженных суставов у одного больного;
- слабая выраженность признаков локального воспаления;
- быстрое стихание артрита на фоне лечения преднизолоном;
- отсутствие рентгенологических изменений со стороны суставов.

Артриты лучезапястных суставов могут сопровождаться односторонним или двусторонним синдромом запястного канала, проявлением которого могут быть парестезии, зябкость и онемение I–IV пальцев, усиливающиеся ночью, при нагрузках и провокационных тестах. Так, при сдавлении области запястного канала возможен диффузный безболезненный отек кистей. Кроме того, при РП нередко развивается одно- или двусторонний ладонный апоневрозит, тендовагинит сухожилий сгибателей пальцев и наблюдаются небольшие сгибательные контрактуры пальцев кистей.

Лихорадка у больных РП бывает фебрильной или субфебрильной, но заболевание может протекать без лихорадки. Вместе с тем у некоторых больных длительная лихорадка (недели и даже месяцы) может быть основным или единственным проявлением заболевания, особенно когда оно начинается с ГА. Из общих симптомов встречаются похудание, анорексия, общая слабость. Также нередко возникает депрес-

сия, особенно если больной не находит понимания в лице врача, а назначенная терапия не приносит облегчения.

Выделяют следующие варианты течения РП [2]:

- классический, когда полимиалгия сочетается с артритами и ГА;
- изолированный, т. е. без ГА и без поражения суставов;
- стероиднезависимый, при котором все типичные клинические проявления заболевания купируются нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС);
- торпидный, когда стандартная доза преднизолона не приводит к полному устранению миалгий, хотя заметно уменьшает их выраженность; увеличение дозы препарата до 25 мг дает положительный, но неполный эффект;
- и т. н. «немой» вариант — пожалуй, самый сложный для диагностики, который характеризуется отсутствием миалгического синдрома и проявляется астенией, депрессией, лабораторными находками.

Клинические признаки РП (особенно — характеристика болевого синдрома) очень важны для диагностики, однако ориентироваться только на их проявления нельзя: возможны грубые диагностические ошибки! Осложняет диагностику заболевания при сочетании РП с ГА несвоевременная диагностика последнего, т. к. течение васкулита нередко бывает малосимптомным, скрытым и выявляется лишь при целенаправленном расспросе и осмотре [10].

Среди результатов лабораторных исследований наиболее характерным является резкое стойкое ускорение СОЭ до 50–70 мм/час. Определяются также и другие лабораторные признаки воспаления: отмечается рост С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, повышаются белки острой фазы (альфа2- и гамма-глобулины). СРБ является более чувствительным показателем активности заболевания, чем СОЭ. Также маркером активности заболевания служит повышение уровня интерлейкина-6 [4].

Также характерным признаком заболевания является нормохромная анемия, так называемая анемия хронических заболеваний [11].

Подъем трансаминаз, щелочной фосфатазы у части больных РП отражают поражение печени при данном заболевании, что подтверждается результатами биопсии. Изменения в печени не специфичны — выявляют признаки перипортального воспаления, эпителиально-клеточные гранулемы.

В настоящее время диагностические критерии РП выглядят следующим образом.

Еще в 1972 г. В. Hamrin предложил следующие диагностические критерии РП, которые не потеряли актуальность и в наши дни [12]:

1. Возраст больного старше 50 лет.
2. Наличие болей в мышцах, по крайней мере в двух из трех областей (шея, плечевой и тазовый пояс).
3. Двусторонняя локализация болей.
4. Преобладание указанной локализации болей в течение активной фазы болезни.
5. СОЭ более 35 мм/час.
6. Продолжительность симптомов болезни не менее 2 месяцев.
7. Ограничение движений в шейном отделе позвоночника, плечевых и тазобедренных суставах.
8. Общая слабость, повышенная утомляемость, анорексия, снижение массы тела, лихорадка, анемия.

Первые 5 критериев считаются обязательными, остальные — дополнительными.

В последнее время критерии представляются в виде аббревиатуры SECRET:

S — Stiffness and pain — скованность и боли;

E — Elderly individuals — пожилой возраст больных;

C — Constitutional symptoms — общие конституциональные симптомы;

R — Arthritis (rheumatism) — артрит;

E — Elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR) — повышенная СОЭ;

T — Temporal arteritis — височный артериит.

Дифференциальный диагноз РП проводится с рядом заболеваний, протекающих со сходной симптоматикой. В первую очередь с паранеопластическим синдромом: наличие похудания, анорексии, повышения СОЭ у пожилых больных прежде всего заставляет искать неопластический процесс. Мышечная слабость, утренняя скованность, нередко встречающаяся при РП, вполне укладываются в рамки паранеопластического синдрома, поэтому всем больным с такой симптоматикой должен проводиться тщательный онкологический поиск (необходимо исключить опухоль желудка, поджелудочной железы и легких, как наиболее часто проявляющихся схожими паранеопластическими реакциями).

В круг диагностического поиска в ходе обследования следует включить [8]:

- миеломную болезнь — второе по важности заболевание, часто развивающееся в пожилом возрасте, протекающее с резким ускорением СОЭ, лихорадкой, симптомами интоксикации и выраженным болевым синдромом в конеч-

ностях. Следует обращать внимание на наличие гиперпротеинемии, диспротеинемии, характерных для миеломной болезни и не встречающихся у больных с РП. При подозрении на миеломную болезнь необходимо проводить стерильную пункцию, исследование крови на М-градиент, рентгенологическое исследование костей;

- РА, в связи с тем, что возможны варианты дебюта РА с поражением плечевых суставов, а также наличием вариантов РП с развитием дистального поражения конечностей. Одновременно следует помнить, что при РП отмечается доброкачественный характер синовита, отсутствие изменений на рентгенограмме суставов, отсутствие суставных деформаций при длительном наблюдении за больным;

- дерматомиозит/полимиозит. Требуется исключения такие диффузные заболевания соединительной ткани, которые протекают с наличием миалгий, мышечной слабости в проксимальных мышечных группах, с наличием повышенного СОЭ. В отличие от РП при дерматомиозите обращает на себя внимание системный характер заболевания с вовлечением внутренних органов, кожи. При дерматомиозите развивается истинная мышечная слабость, что подтверждается электромиографическим исследованием. Наряду с этим находят характерные изменения в биоптатах мышц, что позволяет достоверно сформулировать диагноз. К тому же доза кортикостероидов, вызывающая клинический эффект при дерматомиозите, значительно выше дозы, используемой для успешного лечения РП;

- заболевания околосуставных мягких тканей, такие как плечелопаточный периартрит, тендиниты мышц плеча, субакромиальный бурсит, протекают с болью в области плеча, утренней скованностью, ограничением активных и пассивных движений в плечевом суставе, но в отличие от таких же проявлений при РП, как правило, являются односторонними и не сопровождаются повышением СОЭ, лихорадкой, похуданием.

Сложности постановки диагноза РП как нозологии возникают еще и в связи с тем, что похожая симптоматика может развиваться при любых хронических бактериальных и вирусных инфекциях, при ряде эндокринопатий, в т. ч. гипотиреозе, при многих аутоиммунных заболеваниях, что даже заставляет некоторых исследователей поднимать вопрос о наличии синдрома РП при других нозологиях [13, 14].

Приведенные выше литературные данные нашли подтверждение в нашей клинической практике и опубликованы в периодической печати. Вместе с тем, несмотря на то, что по данным мировой статистики, в популяции женщины болеют чаще, чем мужчины (соотношение 3:1), оба наших пациента были мужчинами пожилого возраста [15, 16]. И в том, и в другом случае, прежде чем поставить диагноз РП, был проведен большой диагностический поиск, включающий выполнение многих лабораторно-инструментальных методов исследования для исключения заболеваний, сопровождающихся лихорадкой и суставным синдромом.

В связи с частым сочетанием РП и ГА, существует мнение, что они являются синдромами одного и того же заболевания — ГА, однако это лишь гипотеза одиночек. Убедительных данных, подтверждающих эту гипотезу, нет. Вместе с тем, интерес к этому вопросу имеет практическое значение, так как развитие ГА у больных РП значительно ухудшает прогноз и требует назначения более высоких доз кортикостероидов. Поэтому используется тактика динамического наблюдения за больными РП и активного выявления у них симптомов, характерных для ГА, что потребует проведения биопсии височной артерии для подтверждения диагноза ГА с последующей коррекцией терапии.

В 16–21% случаев у пациентов с РП развивается ГА. ГА — гранулематозное воспаление аорты и ее крупных ветвей с поражением экстракраниальных отделов сонной артерии (преимущественно височной). Вместе с тем у 40–60% больных ГА встречается РП [14]. ГА может возникать одновременно с РП, но может предшествовать ей или (чаще!) присоединиться гораздо позднее [4]. Обычно ГА развивается у больных старше 50 лет. Женщины болеют несколько чаще, чем мужчины (соотношение 3:1). ГА страдают почти исключительно люди белой расы. Болезнь чаще встречается в Северной Европе и Америке (особенно среди скандинавских эмигрантов), чем в южных регионах земного шара [17, 18].

В большинстве случаев симптомы заболевания появляются постепенно; реже заболевание начинается остро, когда больные могут четко отметить день и час возникновения болезни.

Клиническая картина ГА складывается из следующих проявлений, включающих лихорадку (субфебрильную и фебрильную), которая нередко, в течение длительного времени, является единственным проявлением болезни, проливные поты,

общую слабость, потерю аппетита, снижение массы тела. Поражение суставов при ГА описывается как симметричный серонегативный полиартрит, напоминающий РА у пожилых (вовлекаются преимущественно коленные, лучезапястные, голеностопные суставы), может быть моно- или олигоартрит. Нередко заболевание сопровождается депрессией. Но главным клиническим симптомом ГА являются сосудистые расстройства. Артерии извиты, их стенки уплотнены, при пальпации возможна болезненность по ходу сосуда. Могут наблюдаться синкопальные состояния, которые, как правило, ошибочно трактуют как эпилептиформный синдром вследствие цереброваскулярной болезни у пожилых. Появляется болезненность кожи волосистой части головы, гиперестезии, может быть выпадение волос, боли в языке, затруднения и боли при разговоре, жевании и глотании. Больные могут жаловаться на снижение зрения. Иногда внезапно развивается слепота [19].

Проявления сосудистых расстройств во многом зависят от локализации процесса в артериальном русле. При поражении височной артерии развивается постоянная острая интенсивная двусторонняя головная боль с преимущественной локализацией в лобной и теменной области. Отмечается набухание, отечность височных артерий, резкая болезненность при касании кожи. При вовлечении в процесс затылочной артерии головная боль локализуется в затылочной области. Если поражены артерии, от которых зависит кровоснабжение глаза и глазных мышц, то развивается нарушение зрения, часто необратимое, которое может быть первым проявлением заболевания. Развитие слепоты — это самое грозное раннее осложнение ГА. Вместе с тем поражение этих артерий может протекать более доброкачественно и сопровождаться конъюнктивитом, эписклеритом, отеком роговицы, снижением зрения и т.д. Если поражена наружная сонная артерия, то развивается отек лица, нарушается глотание и слух. Васкулит верхнечелюстной артерии проявляется нарушением жевания, беспричинной зубной болью, перемежающейся «хромотой» языка. Аорта поражается преимущественно в грудном отделе и может сопровождаться развитием аневризмы.

Данные лабораторных исследований не несут специфический характер и подтверждают наличие воспалительного. В анализе крови, помимо увеличения СОЭ, отмечается резко повышенный уровень СРБ и интерлейкина-6 (более

6 пг/мл). Мало помогают диагностике ГА инструментальные исследования (УЗИ, МРТ), т. к. полученные данные не позволяют дифференцировать воспалительные поражения сосудов от атеросклеротических. Для подтверждения диагноза целесообразно проведение биопсии височной артерии, однако признаки артериита обнаруживаются не всегда. Этот процент колеблется от 5% до 50% [20]. Однако отрицательные результаты при биопсии не позволяют полностью исключить этот диагноз, поскольку при ГА нередко наблюдается и очаговое сегментарное поражение сосудов.

Вместе с тем существуют диагностические критерии ГА [21]:

1. Начало заболевания после 50 лет (и развитие симптомов заболевания у лиц старше 50 лет).
2. Появление «новых» головных болей: ранее не отмечавшихся или изменения характера болей, беспокоивших ранее, и/или их локализации.
3. Изменения височной артерии (болезненность при пальпации, снижение пульсации, не связанное с атеросклерозом сосудов шеи).
4. Увеличение СОЭ более 50 мм/час.
5. Характерные признаки васкулита, полученные при биопсии артерии (васкулит с преимущественно мононуклеарной инфильтрацией или гранулематозным воспалением, обычно с многоядерными гигантскими клетками).

Наличие трех и более любых критериев позволяет поставить диагноз ГА с чувствительностью 93,5% и специфичностью 91,2% [21].

Таким образом, ГА должен быть заподозрен у всех больных, особенно у женщин, старше 50 лет с выраженными головными болями, нарушением зрения, выраженным увеличением СОЭ, часто анемией, а также с перемежающейся хромотой в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС), нередко — с признаками РП.

Дифференциальную диагностику ГА, также как и при РП, проводят с широким спектром заболеваний, протекающих с поражением крупных сосудов (в том числе атеросклеротическим). Если ГА сочетается с РП, то в круг заболеваний, с которым приходится его дифференцировать, входят все воспалительные заболевания суставов у пожилых, плечелопаточный периартрит, воспалительные миопатии и т. п.

Целью проводимого лечения РП и ГА является достижение ремиссии, а в дальнейшем выздоровления.

Единственное эффективное средство для лечения этих заболеваний — глюко-

кортикостероиды. Лечение РП осуществляется, как правило, преднизолоном. Больные «оживают» уже на следующий день после приема небольших доз преднизолона, а через 2–4 недели наступает клинико-лабораторная ремиссия заболевания. Стандартная доза преднизолона — 15 мг/сут, причем она должна распределяться равномерно по 5 мг на 2–3 приема в день [22]. Альтернирующая схема (прием препарата через день) для лечения этого заболевания не подходит, так как эффекта терапии не наблюдается. Назначение преднизолона обязательно и должно осуществляться сразу при постановке диагноза, что снизит риск присоединения ГА. При сочетании РП + ГА требуются значительно большие дозы кортикостероидов. Из других лекарственных препаратов рекомендуется только те, которые предупреждают осложнения глюкокортикоидной терапии — гипокалиемии, остеопороза, артериальной гипертензии, стероидных язв желудка, стероидной миопатии, сахарного диабета, катаракты и др.

Ремиссию удастся достичь через 2–3 недели, а затем подобранная доза должна сохраняться еще в течение месяца. У подавляющего большинства больных кортикостероидная терапия длится 2–3 года. Достижение ремиссии — это первый этап лечения. После развития ремиссии подавляющую дозу преднизолона сохраняют не менее одного месяца [23].

Второй этап лечения — постепенное снижение дозы преднизолона — производится очень медленно (!), на 1/4 таблетки с интервалом приблизительно в 14 дней под контролем СОЭ. Малейшие признаки обострения РП заставляют вернуться к предыдущей дозе гормона, то есть темп снижения дозы должен быть индивидуальным (подбор поддерживающей терапии РП кортикостероидами называют искусством). Отмена глюкокортикоидов возможна в среднем через год, редко — через 6 месяцев, если не возникали обострения. Однако некоторые больные вынуждены принимать преднизолон до 3–10 лет. Оптимальная поддерживающая доза 5 мг/сут (осложнения минимальны).

Попытка применения гидроксихлорохина, метотрексата, азатиоприна и циклоспорина для лечения РП оказалась unsuccessful, либо полученные результаты противоречивы.

По последним данным проведенного в 2007 в Италии и США исследования, добавление к терапии кортикостероидами инфликсимаба (моноклональные антитела к фактору некроза опухо-

ли альфа (ФНО-альфа) не оказывает никакого положительного влияния, не предотвращает рецидивы заболевания, не позволяет уменьшить дозу кортикостероидов [7].

Единичные исследования показали, что комбинированное применение преднизолона и этанерцепта (блокатор рецепторов ФНО-альфа) является эффективным и безопасным и позволяет уменьшить дозу преднизолона [23].

Лечение ГА следует начинать немедленно для предотвращения развития слепоты и поражений внутренних органов. При лечении ГА доза преднизолона колеблется от 40 до 60 мг в сутки, выдается в несколько приемов и продолжается до нормализации СОЭ и исчезновения симптомов. Снизить дозу преднизолона по половине таблетки рекомендуют каждые 2 недели до достижения дозы 20 мг в сутки. Затем дозу снижают лишь на 10% каждые 2 недели до дозы 10 мг в сутки. И лишь потом по 1 мг через день или (ежедневно) каждые 4 недели. В процессе снижения дозы преднизолона необходимо тщательно наблюдать за динамикой симптомов и контролировать СОЭ каждые 4 недели (хотя бы в первые 2–3 мес).

При тяжелом течении ГА первоначальные дозы глюкокортикоидов следует увеличить до 60–80 мг в сутки или провести пульс-терапию (метилпреднизолон по 1 г в течение трех дней) с последующим переходом на поддерживающую дозу преднизолона 20–30 мг в сутки, принимаемого внутрь.

Комбинация преднизолона с метатрексатом, азатиоприном возможна и способствует уменьшению дозы преднизолона [24, 25]. Эффективность монотерапии метатрексатом и циклоспорином А не доказана [25, 27].

Из средств дополнительной терапии рекомендуют прием ацетилсалициловой кислоты (75–150 мг) с целью снижения риска слепоты и цереброваскулярных осложнений.

Длительность терапии индивидуальна у каждого пациента. Критерием является отсутствие клинических проявлений ГА после шестимесячной терапии преднизолоном в дозе 2,5 мг в сутки.

При изолированной РП (без ГА) прогноз для жизни благоприятный; при наличии темпорального васкулита прогноз всегда сомнительный. При снижении дозы преднизолона возможны рецидивы артериита с наступлением слепоты; васкулит может привести к внезапной смерти вследствие стеноза и окклюзии церебральных, коронарных

артерий, аневризмы аорты. В ряде случаев ГА, хотя и имеет длительное течение, заканчивается выздоровлением. ■

Литература

1. Cimmino M. A., Zaccaria A. Epidemiology of polymyalgia rheumatica // Clin Exp Rheumatol 2000; 18 (4 Suppl 20): S9–11.
2. Swanell A. J. Polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: diagnosis and management // BMJ. 1997.
3. Бунчук Н. В. Гигантоклеточный артериит и ревматическая полимиалгия. М: Эрус, 1992.
4. Salvarani C., Cantini F., Boiardi L. et al. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis // N Engl J Med 2002; 347: 261–271.
5. Duhaat P., Bosshard S., Dumontet C. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: role of viral infections // Clin Exp Rheumatol 2000; 18 (4 Suppl 20): S22–23.
6. Терещенко И. В. Ревматическая полимиалгия и гигантоклеточный височный артериит // Клиническая медицина 2005; 8: 25–30.
7. Zimmermann Gorska I. Polymyalgia rheumatica: clinical picture and principles of treatment // Ann Intern Med 2007; 141: 568–569.
8. Brooks R. C., McGee S. R. Diagnostic dilemmas in polymyalgia rheumatica. Arch Intern Med 1997; 157 (2): 162–168.
9. Dasgupta B., Gray J., Fernandez L. et al. The treatment of polymyalgia rheumatica // Ann. Rheum 1991; 6: 1113–1115.
10. Salvarani C., Cantini F., Hunder G. G. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis // Lancet 2008; 372 (9634): 234–245.
11. Salvarani C., Cantini F., Boiardi L. et al. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis // N Engl J Med. 2002; 347 (4): 261–271.
12. Оттеева Э. Н., Островский А. Б., Кочерова Т. Ю. Значимость диагностических критериев ревматической полимиалгии // Российская ревматология 1999; 5: 62.
13. Cimmino M. A., Salvarani C. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis // Baillieres Clin Rheumatol 1995; 9 (3): 515–27.
14. Ling S. M. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis // Clinical Guidance from ACP, 2003.
15. Овчаренко С. И., Морозова Н. В., Давыдова Е. М., Кейко О. И. Сложности диагностики ревматической полимиалгии // Трудный пациент 2010; 6: 23–26.
16. Овчаренко С. И., Шедрина И. С., Троицкая М. П. Ревматическая полимиалгия: сложности диагностики // Лечащий врач 2011; 4: 33–37.
17. Gonzalez-Gay M. A., Vazquez-Rodriguez T. R., Lopez-Diaz M. J. et al. Epidemiology of giant cell and polymyalgia rheumatica. Arthritis Rheum 2009; 61 (10): 1454–1461.
18. Salvarani C., Crowson C. S., Fallon W. M. et al. Reappraisal of the epidemiology of giant cell arteritis in Olmsted county, Minnesota, over a fifty-year period // Arthr Rheum 2004; 51: 264–268.
19. Hunder G. G., Bloch D. A., Michel B. A. et al. The American College of Rheumatology: criteria for the classification of giant cell arteritis // Arthr Rheum 1990; 33: 1122–1128.
20. Hall S., Lie J. T., Kurland L. T. et al. The therapeutic impact of temporal artery biopsy // Lancet 1983; 26: 1217–1220.
21. Hunder G. G. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica // Textbook of Rheumatology. 5th ed. Eds. W. N. Kelly, E. D. Harris, S. Ruddy, C. B. Sledge (Eds). — WB Saunders, Philadelphia, 1996.
22. Оттеева Э. Н., Кочерова Т. Ю., Григорьева Е. В., Худина Н. Л. Клиническая картина и лечение ревматической полимиалгии // Научно-практическая ревматология. 2005; 3: 368.

За остальным списком литературы обращайтесь в редакцию.



КРАСОТА ДВИЖЕНИЙ — ДВИЖЕНИЯ БЕЗ БОЛИ И ПРЕГРАД!

Оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие. Применяется при воспалительных и дегенеративных заболеваниях суставов сопровождающихся болевым синдромом:

- артрозы,
- остеоартроз
- ревматоидный артрит,
- болезнь Бехтерева (анкилозирующий спондилоартрит).

МОВИКС®

МЕЛОКСИКАМ



15 мг
МОВИКС®
Мелоксикам
20 таблеток

РЕГИСТРАЦИЯ

Регистрационное удостоверение № ЛСР-004672/09

Состояние гемодинамики малого круга кровообращения у пациентов с дисплазией соединительной ткани

Г. И. Нечаева, доктор медицинских наук, профессор

Ю. В. Терещенко, кандидат медицинских наук

М. В. Вершинина

И. В. Друк, кандидат медицинских наук, доцент

ОмГМА, Москва

Ключевые слова: малый круг кровообращения, дисплазия соединительной ткани, деформации грудной клетки, торакодиафрагмальное сердце.

Одним из проявлений дисплазии соединительной ткани (ДСТ) является формирование торакодиафрагмального синдрома — состояния, обусловленного деформацией грудной, ребер и позвоночника в сочетании с ограничением подвижности диафрагмы и приводящего к уменьшению объема грудной клетки, сдавлению сердца и легких, смещению средостения с деформацией крупных сосудов и бронхов [1].

Формирование торакодиафрагмального сердца происходит параллельно манифестации и прогрессированию деформации грудной клетки и позвоночника и характеризуется повышением легочного и общего периферического сосудистого сопротивления, а также постепенным развитием нарушения сократительной функции преимущественно правых отделов сердца [2].

Начальные признаки скелетных деформаций у большинства пациентов формируются в 5–6-летнем возрасте. С течением времени выраженность и количество костно-мышечных признаков ДСТ нарастает, изменения позвоночника становятся фиксированными, не поддающимися активной и пассивной коррекции. На скорость прогрессирования данных проявлений ДСТ влияют нерациональное питание детей, стрессы, гиповитаминозы, частые ОРВИ, кишечные инфекции, применение антибиотиков, неблаго-

Таблица 1

Показатели систолического транспульмонального кровотока при деформациях грудной клетки и позвоночника (n = 280, средний возраст 22,7 ± 5,5 лет, M ± SD)

Показатели	Пациенты с ДСТ	Контроль	p
Пиковая скорость транспульмонального кровотока (м/с)	0,87 ± 0,08	0,90 ± 0,11	0,05
Средняя скорость транспульмонального кровотока (м/с)	0,54 ± 0,06	0,55 ± 0,05	0,05
Пик градиента давления (мм Hg)	3,13 ± 0,62	3,24 ± 0,76	0,05
Среднее давление в легочной артерии	24,60 ± 0,9	16,42 ± 1,42	< 0,001
Легочное сосудистое сопротивление (д/см/с)	239,97 ± 95,86	178,2 ± 53,68	< 0,001

приятная экологическая обстановка [3].

На этом фоне постепенно присоединяются изменения со стороны дыхательной и иммунной систем. По нашим наблюдениям в условиях специализированного Центра ДСТ города Омска у подростков и лиц молодого возраста в половине случаев отмечаются различные проявления бронхолегочных синдромов: трахеобронхомалация (20,8%), приобретенные бронхоэктазы (12,5%), бронхомегалия (11,1%), трахеобронхомегалия (9,2%), а также буллезная эмфизема и спонтанные пневмотораксы [4]. В большинстве случаев имеют место нарушения иммунного статуса: синдром вторичного иммунодефицита (48,9%), аутоиммунный синдром (8,7%), аллергический синдром (8,8%). В основе иммунологических нарушений при ДСТ лежат следующие механизмы: дефицит лимфоцитов CD3+ и CD4+, иммуноглобулина А, уменьшение способности Т-клеток к пролиферации, снижение уровня средних иммунных комплексов, недостаточность фаго-

цитарной активности нейтрофилов, избыток иммуноглобулина Е [5].

Уменьшение сосудистого ложа и дыхательной поверхности легких из-за деформаций грудной клетки и ограничения подвижности диафрагмы в сочетании со склонностью к воспалительным процессам способствует гиповентиляции участков легких, запустеванию и склерозированию капилляров легочной ткани и постепенному повышению давления в системе малого круга кровообращения.

При эходоплеркардиографическом исследовании у молодых лиц с ДСТ скоростные характеристики систолического транспульмонального кровотока мало отличаются от таковых контрольной группы, однако среднее систолическое давление в легочной артерии и легочное сосудистое сопротивление существенно превышают аналогичные показатели у здоровых пациентов (на 25% и 35% соответственно, $p < 0,001$) (табл. 1).

Из табл. 2 видно, что при деформациях грудной клетки систолическое давление в легочной артерии более чем

на 1/3 превышает уровень у здоровых лиц, не достигая при этом верхней границы нормы. Этот процесс имеет прогрессирующее течение и приблизительно к 40-летнему возрасту может привести к формированию классической легочной гипертензии.

Необходимо отметить, что при воронкообразной деформации грудной клетки диаметр устья легочной артерии сопоставим с таковым в группе сравнения. При килевидной деформации грудной клетки II–III степени (псевдодилатационный вариант торакодиафрагмального сердца) диаметр устья легочной артерии значительно шире, чем у здоровых молодых людей ($2,69 \pm 0,09$ см против $2,29 \pm 0,03$ см, $+17,5\%$, $p < 0,001$).

У больных с воронкообразной деформацией грудной клетки в условиях уменьшения объема грудной полости и отсутствия смещения перкуторных границ сердца растет компрессия внутренних органов, что способствует уменьшению размеров сердца с изменением геометрии его полостей (табл. 3). Однако направленность этих изменений носит гемодинамически неблагоприятный характер из-за уменьшения основной детерминанты фракции выброса правого желудочка — короткой оси, что, по-видимому, связано с неблагоприятными экстракардиальными торакаль-

Таблица 2

Характеристика среднего давления в легочной артерии у лиц молодого возраста с ДСТ в зависимости от вида деформации грудной клетки

Вид деформации грудной клетки	Средний уровень систолического давления в ЛА	p
Воронкообразная деформация грудной клетки I степени	$21,40 \pm 0,50$	$< 0,01$
Воронкообразная деформация грудной клетки II степени	$23,80 \pm 2,40$	$< 0,01$
Воронкообразная деформация грудной клетки III степени	$24,30 \pm 1,00$	$< 0,001$
Килевидная деформация грудной клетки (корпорокостальная)	$22,90 \pm 0,80$	$< 0,01$

Примечание: ЛА — легочная артерия, достоверность различий указана относительно лиц без признаков ДСТ.

ными условиями. Ограничение движений правого желудочка сопровождается удлинением подготовительного периода к изгнанию крови (период напряжения правого желудочка $87,8 \pm 3,10$ мс, $88,60 \pm 4,50$ мс, $88,40 \pm 4,20$ мс, $p < 0,01$ для воронкообразной деформации грудной клетки I–III ст. и $83,30 \pm 3,60$ мс, $p < 0,01$ для килевидной деформации), а также снижением степени утолщения его передней стенки в систолу.

Сдавление сердца между грудной и позвоночником обуславливает изменение наполнения правого желудочка. Сократительный процесс в данной ситуации сопровождается увеличением циркулярного стресса ($148,5 \pm 4,8$ дин/см², $p < 0,05$) и внутримиекардиального напряжения в циркулярном направлении в систолу

($124,1 \pm 5,7$, $p < 0,05$), что ведет к повышению жесткости миокарда и свидетельствует о гиперреактивности компенсаторных механизмов при гиперфункции симпатического звена вегетативной нервной системы. Подобная реакция сердца является преморбидным состоянием, весьма угрожаемым в отношении развития болезни.

У пациентов с ДСТ (60%) отмечается усиление II тона над легочной артерией. На ЭКГ выявляется правый тип ЭКГ (82%), зубец $P_{III, AVF} > P_{I, AVL}$, P_{II} . Комплекс QRS в отведениях III, AVF, V_{1-2} имеет форму rsR' , rSR' , rSr' , rsr' , что объясняется замедлением проведения по правой ножке пучка Гиса (rsR' , rSR') или задержкой возбуждения в области наджелудочкового гребня (crista supraventricularis, форма комплексов rSr' , rsr').

Таблица 3

Эхокардиографическая характеристика правого желудочка у больных ДСТ

Показатель	Группа сравнения	Воронкообразная деформация грудной клетки			Килевидная деформация грудной клетки
		I степени	II степени	III степени	
Морфометрические параметры правого желудочка					
КДР, см	$3,10 \pm 0,08$	$3,00 \pm 0,10$	$2,70 \pm 0,10^*$	$2,50 \pm 0,20^{**}$	$3,56 \pm 0,13$
Длинная ось в диастолу, см	$6,86 \pm 0,14$	$6,70 \pm 0,10$	$7,10 \pm 0,40$	$7,40 \pm 0,60$	$6,31 \pm 0,33$
КСР, см	$2,18 \pm 0,07$	$2,20 \pm 0,10$	$1,90 \pm 0,20$	$1,80 \pm 0,10^*$	$2,77 \pm 0,16$
Длинная ось в систолу, см	$5,11 \pm 0,13$	$4,90 \pm 0,10$	$5,40 \pm 0,40$	$5,50 \pm 0,40$	$4,66 \pm 0,25$
Толщина стенки в диастолу, см	$0,39 \pm 0,02$	$0,33 \pm 0,02^*$	$0,38 \pm 0,04$	$0,32 \pm 0,03^*$	$0,37 \pm 0,04$
Толщина стенки в систолу, см	$0,75 \pm 0,03$	$0,67 \pm 0,03$	$0,71 \pm 0,07$	$0,59 \pm 0,05$	$0,71 \pm 0,05$
Насосная функция правого желудочка					
Ударный объем, мл	$81,30 \pm 2,90$	$77,60 \pm 3,40$	$74,50 \pm 4,60^*$	$73,80 \pm 6,70^*$	$84,30 \pm 3,80$
Минутный объем, мл	$5,50 \pm 0,20$	$5,23 \pm 0,19$	$5,88 \pm 0,39$	$5,23 \pm 0,29$	$6,10 \pm 0,40$
Фракция выброса, %	$53,20 \pm 3,30$	$60,50 \pm 3,30$	$48,20 \pm 4,50^*$	$56,90 \pm 4,80$	$59,60 \pm 4,50$
Сократительная способность миокарда правого желудочка					
Степень укорочения в систолу, %	$15,10 \pm 2,40$	$14,30 \pm 2,10$	$16,20 \pm 2,40$	$15,10 \pm 3,50$	$14,40 \pm 2,80$
Степень утолщения передней стенки в систолу, %	$108,30 \pm 10,30$	$105,60 \pm 8,50$	$93,50 \pm 10,90$	$89,30 \pm 10,70$	$96,50 \pm 5,50$
Гемодинамические характеристики					
Скорость наполнения ПЖ, мл/с	$86,4 \pm 4,2$	$88,7 \pm 6,1$	$92,5 \pm 10,3$	$110,9 \pm 6,0^{**}$	$86,7 \pm 11,6$
Пик скорости наполнения ПЖ, мл/с	$360,9 \pm 17,5$	$304,6 \pm 20,7^*$	$291,1 \pm 36,1$	$312,6 \pm 88,2$	$327,1 \pm 20,2$

*Примечание: КДР — поперечный размер правого желудочка в конце диастолы, КСР — поперечный размер правого желудочка в конце систолы, ПЖ — правый желудочек, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ относительно здоровых лиц.*

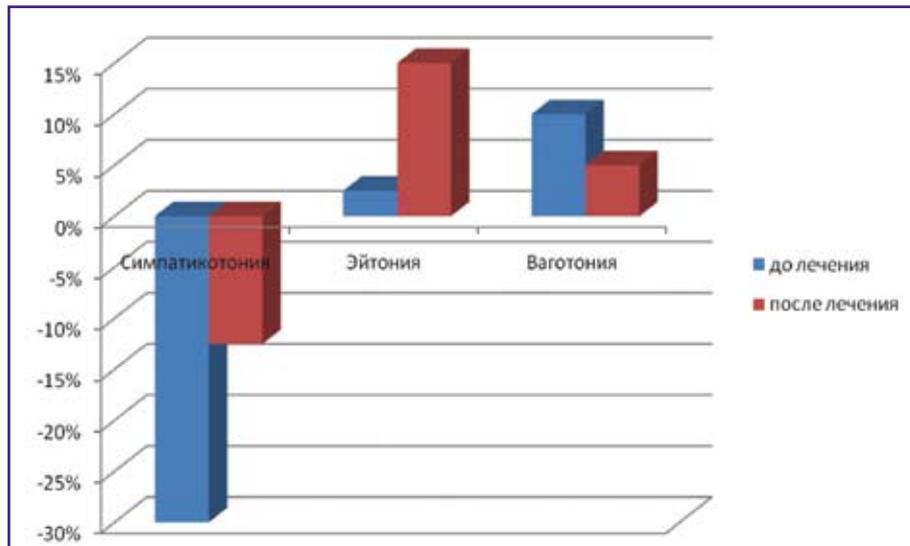


Рис. 1. Динамика вегетативного статуса у пациентов с ДСТ на фоне лечения амлодипином

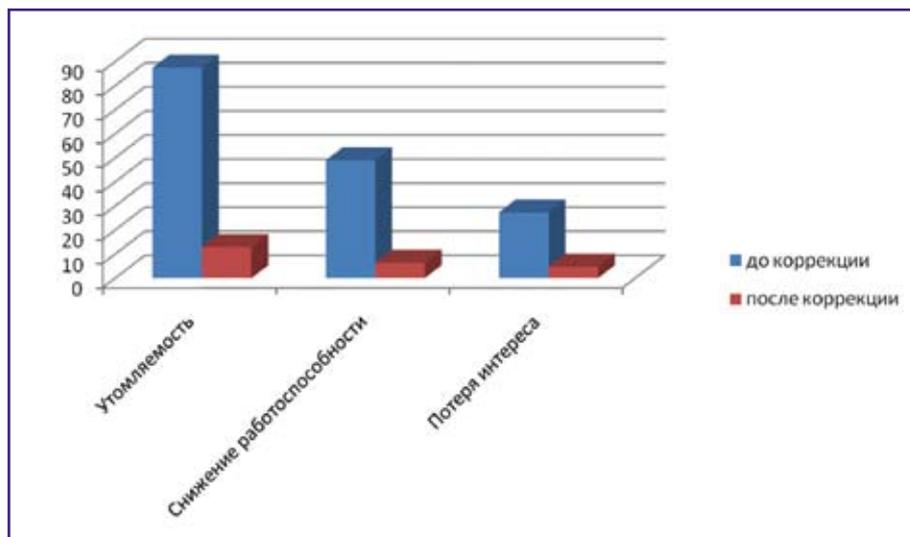


Рис. 2. Субъективная динамика переносимости физических нагрузок лицами с ДСТ на фоне лечения амлодипином

Таблица 4

Динамика ЭхоКГ-показателей у больных с деформацией грудной клетки и позвоночника на фоне лечения амлодипином

Показатели	Амлодипин 1,25–2,5 мг/сут		
	До лечения	Через 12 недель	Δ %
ПЖд*, см/м ²	1,53 ± 0,04	1,32 ± 0,02**	-13,5
ТПСПЖ, см/м ²	0,34 ± 0,01	0,28 ± 0,01**	-17,6
АТ, мс	106,2 ± 3,3	120,3 ± 5,1**	+13,1
ЕТ, мс	309,4 ± 4,6	300,0 ± 3,2	-3,1
АТ/ЕТ	0,35 ± 0,02	0,40 ± 0,01*	+14,2
СрДЛА, мм рт. ст.	24,6 ± 0,9	19,1 ± 1,0**	-22,3
Ve, м/с	0,54 ± 0,01	0,59 ± 0,04	+9,1
Va, м/с	0,43 ± 0,02	0,40 ± 0,03	-7,1
Е/А	1,26 ± 0,05	1,47 ± 0,03**	+16,7
ДТЕ, мс	223,05 ± 12,04	191,09 ± 17,01	-14,3

* ПЖд — размер правого желудочка в диастолу

Пациентам с ДСТ назначается комплексное восстановительное лечение, включающее, помимо медикаментозной терапии, лечебную гимнастику (с акцентом на имеющиеся проявления ДСТ), дозированные физические упражнения, физиотерапию, психокоррекцию, ручной массаж, консультирование по питанию.

Медикаментозная поддержка пациентов с ДСТ носит заместительный характер и проводится по следующим направлениям: стимуляция коллагенообразования (аскорбиновая кислота, витамины группы В, препараты меди, цинка, магния, кальция, антигипоксанты); коррекция нарушений синтеза и катаболизма глюкозаминогликанов (хондроитинсульфат (Хондроксид), глюкозамина сульфат (Дона)); стабилизация минерального обмена (витамины D₂ и его активные формы, препараты кальция); коррекция уровня свободных аминокислот крови (метионин, глутаминовая кислота, глицин); улучшение биоэнергетического состояния организма (Рибоксин, Милдронат, Лецитин, Лимонтар). Тактика лечения торакодиафрагмального сердца определяется формированием легочной гипертензии и сердечной недостаточности и в настоящее время осуществляется в соответствии с действующими стандартами, включающими в том числе назначение антагонистов кальция. Назначение последних патогенетически оправдано для снижения давления в системе малого круга кровообращения, однако возникают сложности в выборе дозы из-за невысокого артериального давления у лиц с ДСТ.

С целью оценки динамики систолического давления в легочной артерии на фоне приема антагонистов кальция было выбрано 40 пациентов в возрасте 18–25 лет с тяжелой степенью торакодиафрагмального синдрома и повышением давления по малому кругу кровообращения до 22–25 мм рт. ст. На фоне проведения курсов комплексного восстановительного лечения назначался S(-) амлодипин (ЭсКорди Кор) в течение 12 недель, утром, в начальной дозе 1,25 мг с последующим увеличением до 2,5 мг/сут по уровню артериального давления (не ниже 100–115/60–65 мм рт. ст.).

ЭсКорди Кор — это S-изомер амлодипина, более активный в сравнении с R-изомерами. Данный вариант молекулы не дает синдрома первой дозы, не вызывает рефлекторной активации симпатического отдела вегетативной нервной системы и ускорения ритма сердца. Кроме того, не происходит формирования периферических отеков.

Метаболически нейтрален: не оказывает влияния на углеводный и липидный обмен и уровень креатинина крови.

На фоне 12 недель лечения S (-) амлодипином в минимальных дозах при повторной эходоплеркардиографии было выявлено уменьшение толщины передней стенки правого желудочка (ТПСПЖ), в том числе в пересчете на площадь поверхности тела; увеличение времени ускорения (АТ) транспульмонального кровотока в совокупности с уменьшением общего времени выброса (ЕТ) через этот клапан, увеличение соотношения АТ/ЕТ, изменение характеристик транстрикуспидального кровотока в пользу фазы раннего диастолического наполнения, что свидетельствует об уменьшении жесткости миокарда правого желудочка и улучшении его диастолической функции (табл. 4). Систолическое давление в легочной артерии на этом фоне снизилось на 22,3% ($p < 0,01$), приблизившись к уровню этого параметра у здоровых лиц.

Оценка динамики вегетативного статуса (по вегетативному индексу Кердо) показала, что на фоне лечения лиц с ДСТ малыми дозами S (-) амлодипина увеличилась доля лиц с эйтонией за счет уменьшения симпатических влияний вегетативной нервной системы ($p < 0,01$), что представляется особенно значимым с позиций патогенеза изменений сердечно-сосудистой системы при данной патологии (рис. 1).

На фоне проведенного лечения улучшилось самочувствие пациентов, уменьшилась утомляемость, улучшилась работоспособность (рис. 2), последнее было подтверждено при проведении велоэргометрии (PWC 170 +30%, $p < 0,01$).

Выводы

1. У пациентов с деформациями грудной клетки формируется диастолическая дисфункция правого желудочка, выявляются достоверно более высокие уровни систолического давления в легочной артерии — порядка 22–25 мм рт. ст. Выявляется правый тип ЭКГ, зубец $P_{III, AVF} > P_{I, AVL, P_{II}}$. Комплекс QRS в отведениях III, AVF, V1–2 имеет форму rsR', rSR', rSr', rSr' .
2. Использование антагонистов кальция длительного действия (ЭсКорди Кор) можно считать оправданным у пациентов с ДСТ с повышением систолического давления в легочной артерии до 22–25 мм рт. ст. и признаками диастолической дисфункции правого желудочка.
3. S (-) амлодипин (ЭсКорди Кор) значительно снижает давление в легочной артерии и улучшает функциональное состояние миокарда у лиц с ДСТ.
4. Учитывая благоприятное влияние S (-) амлодипина на диастолическую функцию правого желудочка и давление в легочной артерии, необходимо решать вопрос о целесообразности более длительного назначения антагонистов кальция и разработки дальнейшей тактики ведения данной категории пациентов. ■

Литература

1. Яковлев В. М., Нечаева Г. И. Кардиореспираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани. Омск: Изд-во Омской государственной медицинской академии. 1994. 217 с.
2. Нечаева Г. И., Викторова И. А. Торакодиафрагмальное сердце при дисплазиях соединительной ткани — природно-экспериментальная модель диастолической дисфункции // Consilium medicum. 2001. Том 1, № 6.
3. Нечаева Г. И., Викторова И. А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. Омск: Изд-во ООО «Типография БЛАНКОМ», 2007. 188 с.
4. Нечаева Г. И., Викторова И. А., Друк И. В., Вершинина М. В. Дисплазия соединительной ткани: пульмонологические аспекты // Пульмонология. 2004. № 2. С. 116–119.

ЭсКорди Кор

S (-) Амлодипин

Инновационный антагонист кальция




ЭсКорди Кор

S (-) Амлодипин

- ✓ первый левовращающий изомер Амлодипина в России¹
- ✓ выраженный антигипертензивный эффект²
- ✓ минимальное количество периферических отеков²

¹ Государственный реестр лекарственных средств
² Отчет о результатах сравнительного клинического исследования S (-) Амлодипина 2,5 мг и Амлодипина 5 мг в лечении I степени артериальной гипертензии, СГЧ
 «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава», директор академик РАНН РГ. Органов, Москва, 2006

На правах рекламы



Проблемы комбинированной терапии у больных сахарным диабетом и сердечной недостаточностью: гипогликемии

Ан. А. Александров, доктор медицинских наук, профессор

И. И. Чукаева*, доктор медицинских наук, профессор

О. А. Шацкая**, кандидат медицинских наук

С. С. Кухаренко**, кандидат медицинских наук

Е. Н. Дроздова**

М. Н. Ядрихинская**, кандидат медицинских наук

*РГМУ, **ФГУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития, Москва

Ключевые слова: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, застойная сердечная недостаточность, автономная кардиальная дисфункция, гипогликемия, бета-адреноблокаторы, метопролол, карведилол.

Анализ больших клинических исследований, посвященных применению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) у больных с застойной сердечной недостаточностью, свидетельствует о частом сочетании сахарного диабета и недостаточности кровообращения. Пропорция больных сахарным диабетом среди лиц с застойной сердечной недостаточностью в исследовании CONSENSUS составляла 23% [1], в исследовании SOLVD — 25% [2], а в исследовании V-HeFT II — 20% [3]. В исследовании ATLAS [4] больные сахарным диабетом также составляли 20% от всех обследованных больных с застойной сердечной недостаточностью.

Так как эти исследования проводились на специально отобранной популяции, их данные необходимо интерпретировать с определенной осторожностью. В исследовании NETWORK, специально спланированном для оценки популяции больных с застойной сердечной недостаточностью кровообращения, больные сахарным диабетом составили 10% [5].

В то же время в исследовании RESOLVD количество больных сахарным диабетом составило среди больных недостаточностью кровообращения 35% [6]. В этом исследовании, как и ранее в исследовании SOLVD, было показано, что диабет является независимым предиктором инвалидизации и смертности как при клинически явной, так и при бессимптомной застойной сердечной недостаточности [6, 7].

Фрамингемское исследование было первым эпидемиологическим исследованием, доказавшим нарастание риска застойной сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом. По сравнению с мужчинами и женщинами, не страдающими сахарным диабетом, у молодых мужчин с сахарным диабетом недостаточность кровообращения обнаруживалась в 4 раза чаще, а у женщин с сахарным диабетом — в 8 раз чаще [8].

В популяционных исследованиях пожилых больных было обнаружено, что сахарный диабет является независимым фактором риска развития недостаточности кровообращения и что этот риск возрастает при увеличении тяжести заболевания. Многофакторный анализ показал, что увеличение в крови концентрации HbA_{1c} увеличивает риск развития застойной сердечной недостаточности на 15% [9]. Большая подверженность диабетических больных развитию недостаточности кровообращения, как считают, связана с более частым развитием у них ишемической болезни сердца с выраженным снижением резерва коронарного кровотока вследствие развития диабетической микроангиопатии [10], со специфическим диабетически обусловленным поражением миокарда [11] и обусловленной ею диастолической дисфункцией [12], а также с развитием диабетической автономной кардиальной дисфункции [13].

Существенный, независимый от степени имеющихся сосудистых поражений, вклад в злокачественное развитие застойной сердечной недостаточности вносят характерные для сахарного диабета сопутствующие гормонально-метаболические нарушения. Повышенная активность сим-

патической нервной системы, отмечаемая при сахарном диабете, резко возрастает при присоединении застойной сердечной недостаточности, усугубляя течение обоих заболеваний и ускоряя развитие тяжелых фатальных осложнений [14–17].

Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества по изучению диабета 2007 года подчеркивают, что применение бета-адреноблокаторов и ингибиторов АПФ (иАПФ) является основой лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных сахарным диабетом (табл. 1) [18].

Необходимо отметить, что впервые в подобных официальных рекомендациях внимание врачей привлекается к факту возможности увеличения риска развития гипогликемических состояний при назначении больным сахарным диабетом препаратов группы иАПФ. Значимость этого связана с тем, что в последние несколько лет на основании результатов ряда широкомасштабных исследований достоверно доказано, что гипогликемии являются независимым фактором риска смертности у больных с поражением сердечно-сосудистой системы.

В вышеуказанных международных рекомендациях 2007 года подчеркивается настоятельная необходимость тщательного мониторинга уровня глюкозы крови при назначении АПФ-ингибиторов больным сахарным диабетом, особенно в начальный период сочетанной кардиальной и сахароснижающей терапии.

Риск развития гипогликемий при этом зависит от многих факторов и, по-видимому, не одинаков у различных контингентов больных сахарным диабетом. По имеющимся данным больные

Таблица 1

Препараты, рекомендованные у больных сахарным диабетом с ХСН (2007 год)

Рекомендации	Класс	Уровень
Ингибиторы АПФ рекомендованы как препараты первой линии для лечения больных сахарным диабетом со сниженной функцией левого желудочка с или без симптомов сердечной недостаточности	I	C
Блокаторы, такие как метопролол, бисопролол и карведилол, рекомендованы как препараты первой линии для лечения больных сахарным диабетом с сердечной недостаточностью	I	C
<i>Класс рекомендаций I — доказательство и/или общее соглашение, что данная диагностическая процедура лечения приносит пользу и эффективна. Уровень доказательности C — соглашение мнений экспертов и/или малых исследований, ретроспективных исследований регистров</i>		

с сердечной недостаточностью имеют повышенную склонность к гипогликемиям из-за уменьшения компенсаторных способностей организма противостоять снижению уровня глюкозы в крови. Подобная функциональная недостаточность во многом определяется нарушением процессов глюконеогенеза в печени и секреции глюкагона поджелудочной железой, которые в норме включены в систему защиты организма от выраженного снижения глюкозы в крови.

Потенциальная опасность гипогликемий у больных сахарным диабетом с сердечной недостаточностью, получающих АПФ-ингибиторы, может возрасти при добавлении к терапии бета-адреноблокаторов.

Во-первых, бета-адреноблокаторы затрудняют своевременную диагностику гипогликемий и, как следствие, затрудняют ее купирование. Это связано с тем, что бета-адреноблокаторы подавляют клинические симптомы гипогликемии. Подобное действие более выражено у неселективных, чем у селективных бета-адреноблокаторов.

Во-вторых, неселективные бета-адреноблокаторы способны препятствовать воздействию катехоламинов на бета2-адренорецепторы, которые отвечают за стимуляцию глюконеогенеза и гликогенолиза в печени у больных с сердечной недостаточностью, таким образом, уменьшая поступление глюкозы из печени в кровяное русло.

Кроме того, использование бета-адреноблокаторов при сахарном диабете связано с рядом других нежелательных эффектов на показатели углеводного обмена. Так, ухудшение компенсации углеводного обмена происходит вследствие снижения секреции инсулина, уменьшения периферического инсулин-зависимого захвата глюкозы, повышения инсулинорезистентности.

Тем не менее, согласно данным клинических исследований, применение бета-адреноблокаторов у больных сахарным диабетом при недостаточности кровообращения, как правило, улучшает прогноз больных, уменьшает клинические проявления сердечной недостаточности и улучшает качество жизни больных.

Анализ подгрупп больных сахарным диабетом, входящих в большие многоцентровые исследования недостаточности кровообращения, показывает, что бета-блокаторы снижают смертность и облегчают симптоматику умеренной и тяжелой недостаточности кровообращения в той же степени, как и у больных без диабета. На основании результатов мно-

гоцентровых клинических исследований следующие бета-блокаторы рекомендованы для лечения больных сахарным диабетом с недостаточностью кровообращения: метопролол (исследование MERIT-HF, 2000 год), бисопролол (исследование CIBIS II, 1999 год), карведилол (исследования COPERNICUS, 2001 год и COMET, 2003 год) [19–23].

Применение метопролола липорастворимого бета1-селективного блокатора адренорецепторов, без внутренней симпатической активности и вазодилатирующих свойств, в исследовании MERIT-HF у 3991 больного с застойной сердечной недостаточностью II–IV степени тяжести по NYHA привело к достоверному снижению смертности на 34%.

Использование 1,25–10 мг бисопролола, липо- и гидрорастворимого бета1-селективного блокатора адренорецепторов, без внутренней симпатической активности и вазодилатирующих свойств, в исследовании CIBIS II у 2647 больных с застойной сердечной недостаточностью III–IV степени тяжести по NYHA также привело к 34% снижению смертности.

Исследование COPERNICUS было первым рандомизированным, плацебо-контролируемым исследованием, которое продемонстрировало существенные преимущества бета-блокады карведилолом у больных с тяжелой ХСН. В исследовании вошли 2283 больных со стабильным течением тяжелой ХСН, с фракцией выброса < 25%. Карведилол, липорастворимый неселективный бета-блокатор адренорецепторов с альфа1-блокирующей активностью, без внутренней симпатической активностью, с вазодилатирующими свойствами, применялся на фоне оптимизированной стандартной терапии ингибиторами АПФ, диуретиками и, во многих случаях, препаратами наперстянки. Исследование было прервано преждевременно в марте 2000 года, так как было обнаружено высокодостоверное улучшение выживаемости в группе, получавшей карведилол. Общая смертность в группе

карведилола достоверно высоко снижалась на 35% ($p < 0,00013$). В настоящее время именно карведилол является препаратом выбора у больных сахарным диабетом с тяжелой застойной ХСН.

В связи с этим неудивительно, что рекомендации 2007 года подчеркивают необходимость использования бета-блокаторов на фоне терапии АПФ-ингибиторами у больных сахарным диабетом с явлениями сердечной недостаточности.

При этом препаратом выбора является карведилол. Наличие у карведилола свойств неселективного бета-адреноблокатора делает вполне оправданным опасения, что его применение может сопровождаться увеличением риска развития декомпенсации углеводного обмена у больных сахарным диабетом и в то же время затруднять своевременную диагностику гипогликемических состояний, вероятность развития которых у больных с выраженной застойной сердечной недостаточностью, получающих сахароснижающие препараты, особенно высока.

Кроме того, использование препарата с альфа-адреноблокирующей активностью сопровождается, как правило, увеличением периферического кровотока, ведущим к увеличению доставки глюкозы к периферическим тканям, усилением ее тканевого потребления и снижением в связи с этим проявлений их инсулинорезистентности. При этом увеличение периферического кровотока у больных с недостаточностью кровообращения и сниженной фракцией выброса левого желудочка неизбежно приведет к снижению фракции церебрального кровотока, ухудшит доставку глюкозы к его центрам, регулирующим компенсаторные реакции организма на гипогликемию, чем еще более обострит опасность ее неблагоприятных сердечно-сосудистых последствий.

Вот почему вполне уместно ожидать, что применение неселективного бета-адреноблокатора с добавочной альфа-адреноблокирующей активностью в условиях повышенного риска развития гипогликемических состояний (недостаточ-

Таблица 2

Сравнительная характеристика уровня АД у обследованных больных СД до, во время и после лечения их карведилолом					
Параметры	До лечения карведилолом	На терапии карведилолом	P	После отмены карведилола	p
САД, мм рт. ст.	134,6 ± 8,0	134,5 ± 8,5	p > 0,05	135,6 ± 5,0	p > 0,05
ДАД, мм рт. ст.	86,5 ± 4,7	84,1 ± 3,8	p > 0,05	83,1 ± 4,6	p > 0,05

Таблица 3

Сравнительная характеристика показателей углеводного обмена у обследованных больных до, во время и после лечения их карведилолом					
Параметры	До лечения карведилолом	На терапии карведилолом	p	После отмены карведилола	p
Гликемия натощак, ммоль/л	7,1 ± 2,1	8,3 ± 1,2	p > 0,05	8,6 ± 2,3	p > 0,05
Гликемия через 2 ч после еды, ммоль/л	9,3 ± 2,4	10,2 ± 2,8	p > 0,05	10,1 ± 2,4	p > 0,05
HbA _{1c} , %	8,4 ± 1,4	8,4 ± 2,6	p > 0,05	8,1 ± 1,7	p > 0,05

ность кровообращения, сахароснижающая терапия и прием АПФ-ингибиторов) может реально повысить риск развития гипогликемий и их неблагоприятных исходов у больных сахарным диабетом и реально снизить число больных с застойной сердечной недостаточностью, получающих пользу от применения данного препарата.

К сожалению, адекватные сведения о влиянии карведилола на частоту развития гипогликемий у больных сахарным диабетом с выраженной сердечной недостаточностью практически отсутствуют.

Для оценки безопасности применения карведилола у больных сахарным диабетом 2-го типа с сердечной недостаточностью, получающих терапию АПФ-ингибиторами, мы обследовали 13 больных сахарным диабетом 2-го типа с сердечной недостаточностью, обусловленной наличием ишемической болезни сердца. Критерием включения было наличие у больных фракции выброса левого желудочка менее 45% и наличие клинических признаков сердечной недостаточности: снижение толерантности к физической нагрузке, одышки при физической нагрузке, жесткого дыхания в легких при аускультации и отеков нижних конечностей.

Группа состояла из 10 мужчин и 3 женщин, возраст которых колебался от 51 до 70 лет, средний возраст — 59,8 ± 6,7 года. Гипертоническая болезнь II—III ст. отмечалась у 10 больных. У 3 больных подъем артериального давления был связан с наличием у них диабетической нефропатии. Ни у одного из больных не было выявлено признаков почечной недостаточности. Среди обследованных больных ожирение было отмечено у 10 больных (ожирение I ст. — 8 человек, II ст. — 2 человека). Все больные до включения в исследование получали АПФ-ингибиторы (периндо-

прил — 2 человека и эналаприл — 11 человек) и бета-адреноблокаторы (атенолол — 9 человек, метопролол — 3 человека, бисопролол — 1 человек). Терапия пероральными сахароснижающими препаратами проводилась у 2 больных (сульфаниламиды — у 1 человека, бигуаниды + сульфаниламиды — у 1 человека). 7 человек находились на инсулинотерапии, комбинированную терапию (пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) + инсулинотерапия) получали 4 человека. Средний уровень гликемии при включении в исследование составил — 7,1 ± 2,1 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин — 8,4 ± 1,4%. Анамнез гипогликемий отмечался у 4 больных. Ни у одного из больного не было анамнеза тяжелых гипогликемий, послуживших причиной их госпитализации или экстренной помощи со стороны третьих лиц.

Исследование состояло из трех этапов наблюдения: 1-го этапа исходного обследования при включении; 2-го этапа повторного обследования после замены исходного бета-адреноблокатора на карведилол, средняя продолжительность терапии — 62,0 ± 17,4 дня, средняя доза карведилола — 25 ± 12,5 мг/сутки, и 3-го этапа заключительного обследования после отмены карведилола и возвращения к исходной терапии (средняя продолжительность — 56,5 ± 21,8 дня).

Каждое из обследований включало в себя: непрерывный мониторинг глюкозы системой CGMS Gold, Medtronic MiniMed USA; определение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}); эхокардиографию с оценкой диастолической дисфункции миокарда; контроль артериального давления.

При первом, втором и третьем обследовании не отмечалось статистически достоверных различий уровней систолического и диастолического артериального давления (табл. 2).

Средние показатели гликемии натощак и через 2 часа после еды у больных сахарным диабетом 2-го типа с ХСН до, во время и после лечения карведилолом не изменились (p > 0,05). На всех этапах обследования не было зафиксировано и достоверной динамики гликированного гемоглобина (табл. 3). Полученные данные свидетельствуют о том, что изменение типа бета-адреноблокатора не сопровождалось существенным изменением показателей компенсации углеводного обмена у больных сахарным диабетом с ХСН.

При анализе данных мониторингования концентрации глюкозы в крови с помощью системы CGMS были получены следующие данные.

Замена исходного бета-адреноблокатора на карведилол сопровождалась статистически достоверным уменьшением среднего количества снижения эпизодов гликемии ниже физиологического уровня (гликемия < 4,5 ммоль/л) (исходно — 2,1 ± 1,9 эпизода/человека; на карведилоле — 0,2 ± 0,4 эпизода/человека, p < 0,05). После отмены карведилола отмечалось увеличение случаев гликемии < 4,5 ммоль/л (0,8 ± 0,9 эпизода/человека, p < 0,05) (рис. 1).

Прием карведилола повлиял на общую длительность эпизодов, сопровождающихся низким уровнем гликемии. До назначения карведилола общее время гликемии < 4,5 ммоль/л составило 80,6 ± 105,4 мин. На фоне терапии карведилолом отмечалось достоверное снижение общей продолжительности эпизодов гликемии < 4,5 ммоль/л до 0,9 ± 2,0 мин. При возврате к исходной терапии зарегистрировано статистически достоверное нарастание продолжительности периодов гликемии ниже физиологического уровня до 31,3 ± 51,4 мин (рис. 2).

Эпизоды тяжелой гипогликемии (< 2,5 ммоль/л) отмечались до приема карведилола (1,2 ± 1,6 эпизода/человека) и после его отмены (0,5 ± 0,8 эпизода/человека), на фоне терапии карведилолом случаи тяжелой гипогликемии не зарегистрированы (рис. 3).

Результаты проведенного исследования оказались для нас абсолютно неожиданными.

Максимум, на который нам, казалось, можно было рассчитывать, это то, что в условиях выраженной сердечной недостаточности карведилол за счет дополнительного гемодинамически благоприятного воздействия на периферическое кровообращение и улучшения за счет этого общего состояния больных не будет достоверно отличаться по частоте развития гипогликемий от аналогичного влияния селективных бета-адреноблокаторов.

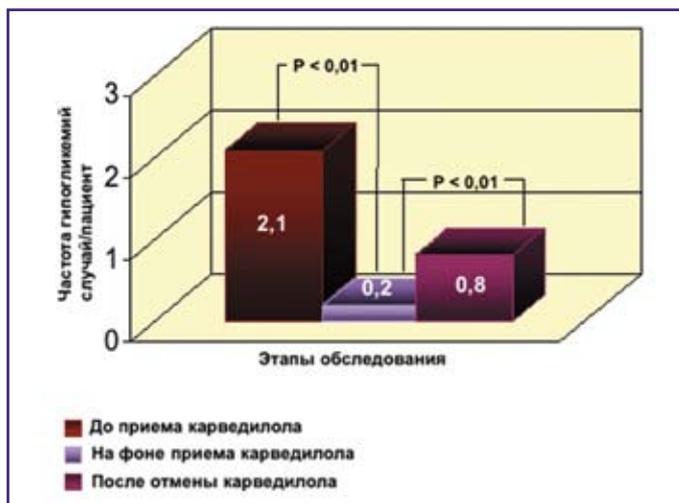


Рис. 1. Частота эпизодов гипогликемии ниже физиологического уровня (< 4,5 ммоль/л) у больных сахарным диабетом 2-го типа с сердечной недостаточностью до, на фоне и после лечения карведилолом

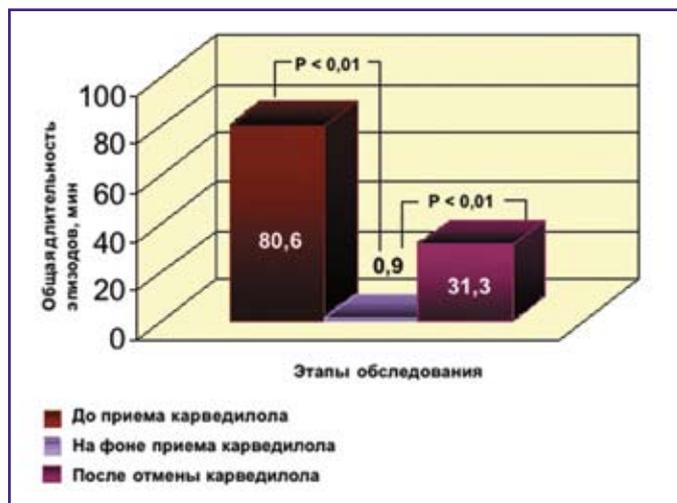


Рис. 2. Общая продолжительность эпизодов гипогликемии ниже физиологического уровня (< 4,5 ммоль/л) у больных сахарным диабетом 2-го типа с сердечной недостаточностью до, на фоне и после лечения карведилолом

Однако мы «просчитались». Замена селективных бета-адреноблокаторов на карведилол сопровождалась достоверным объективным уменьшением частоты возникновения и снижением длительности эпизодов гипогликемии.

Более того, при применении карведилола полностью исчезали тяжелые формы гипогликемических состояний, которые до начала приема карведилола отмечались, а после его отмены вновь появлялись у больных сахарным диабетом с выраженной застойной сердечной недостаточностью на фоне приема селективных бета-адреноблокаторов.

Данные исследования GEMINI, включавшие в себя сравнение влияния карведилола и метопролола на показатели гипогликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа, получавших иАПФ и/или АТ-блокаторы [24] по поводу артериальной гипертензии, в определенной мере не противоречат нашим наблюдениям.

Исследование GEMINI представляет собой рандомизированное, двойное слепое, многоцентровое, контролируемое клиническое исследование «Гликемический контроль при сахарном диабете: сравнение карведилола и метопролола у гипертоников (The Glycemic Effect in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives — GEMINI). В исследовании сравнивался метаболический эффект добавления вышеуказанных бета-адреноблокаторов к лечению лиц с сахарным диабетом 2-го типа и артериальной гипертензией, уже получающих блокаторы ренин-ангиотензиновой системы [24]. В исследование были включены 1210 больных, из которых 726 после ран-

домизации получали метопролол (средняя доза 104,7 мг/сут), 424 — карведилол (средняя доза 15,6 мг/сут).

Исследование GEMINI продолжалось пять месяцев. Было обнаружено, что добавление метопролола и карведилола в одинаковой степени снижало систолическое и диастолическое давление. Однако метаболические последствия добавления этих бета-адреноблокаторов оказались различными. Так, при приеме карведилола в отличие от метопролола отмечался достоверно более стабильный уровень гликированного гемоглобина A_{1c} (средние сдвиги HbA_{1c} на карведилоле 0,02%, $p = 0,65$; на метопрололе — 0,15%, $p < 0,001$) и достоверное снижение

резистентности к инсулину (на карведилоле резистентность снижалась на 9,1%, $p = 0,004$; на метопрололе — на 2%, $p = 0,48$).

Кроме того, в исследовании GEMINI с помощью специального опросника оценивалась выраженность клинической симптоматики сахарного диабета, сгруппированной в 8 групп, отражающих различные стороны психического состояния, нейропатии, кардиологии, офтальмологии, гипергликемии и гипогликемии. По данным опросника GEMINI добавление карведилола к терапии больных сахарным диабетом 2-го типа вело к достоверному уменьшению частоты появления симптомов

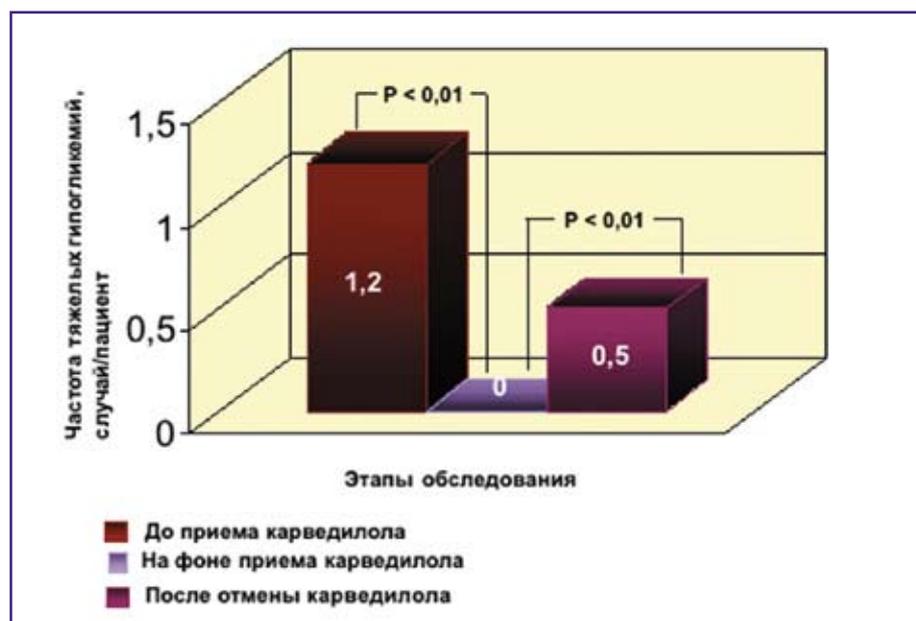


Рис. 3. Частота эпизодов тяжелой гипогликемии (гликемия < 2,5 ммоль/л) у больных сахарным диабетом 2-го типа с сердечной недостаточностью до, на фоне и после лечения карведилолом

гипогликемии (-12; 95% CI -0,23, -0,02; $p = 0,02$). При добавлении метопролола каких-либо достоверных сдвигов в частоте симптомов гипогликемией выявлено не было (0, -0,08, 0,08; $p = 0,98$) [25].

В то же время при использовании объективных данных об уровнях гликемии, получаемых при контроле глюкозы крови в течении дня самими больными, достоверных отличий по частоте гипогликемий получено не было. Так, бессимптомная гипогликемия отмечалась у 11,6% больных на карведилоле и у 10,3% больных на метопрололе ($p = 0,46$). Объективно подтвержденные симптомы гипогликемии на карведилоле отмечались у 8,4% больных, а на метопрололе — у 8,8% ($p = 0,81$).

Несмотря на то, что авторы исследования GEMINI подчеркивают, что методически оценка эпизодов гипогликемии в их исследовании была недостаточно совершенна, из него вполне очевидно вытекает заключение о том, что карведилол в отношении гипогликемий, по крайней мере, не более опасен, чем метопролол. И это несмотря на то, что при применении карведилола отмечалось достоверное снижение инсулинорезистентности, то есть риск развития гипогликемий объективно возрастал.

Российские исследователи из Томского кардиологического центра [26], анализируя применение карведилола российского производства у больных сахарным диабетом 2-го типа с артериальной гипертензией, зафиксировали не только снижение уровня артериального давления и улучшение показателей перфузии головного мозга, но и достоверное снижение уровня глюкозы в крови после приема пищи, что также может свидетельствовать об улучшении у этих больных чувствительности к инсулину. Во всяком случае, вновь было обнаружено, что применение карведилола объективно повышает риск развития гипогликемий. Московские исследователи, используя российский карведилол у больных сахарным диабетом 2-го типа с начальными проявлениями диастолической дисфункции левого желудочка, в свою очередь отмечают достоверное снижение тощаковой глюкозы в крови больных [27]. Вывод напрашивается совершенно аналогичный. К сожалению, ни в одной из этих работ специальная оценка риска развития гипогликемий не привлекла внимания исследователей.

В российском многоцентровом исследовании АККОРД при наблюдении за 592 больными артериальной гипертензией, ожирением или сахарным диабетом терапия карведилолом не сопровождалась выраженным изменением

уровня глюкозы в крови [28]. Только 154 больных одновременно получали сахароснижающие препараты. О явлениях гипогликемии в работе не упоминается. Ясно только то, что препарат не вызывает выраженного ухудшения показателей углеводного обмена. А этого, собственно, трудно было бы и ожидать при наличии его вазодилатирующих свойств.

Интересно, что еще в одной работе, проведенной исследователями, ранее описавшими снижение уровня глюкозы при применении карведилола, они же при обследовании другой группы больных сахарным диабетом 2-го типа с явлениями изолированной диастолической недостаточности кровообращения III–IV функционального класса (по классификации NYHA) уже не обнаружили достоверного снижения уровня глюкозы в крови [29]. К сожалению, и в этой работе возможность развития у подобных больных гипогликемий не была принята во внимание.

И все же результаты этого исследования напоминают полученные нами данные. Ведь мы тоже достоверного изменения уровня глюкозы и гликированного гемоглобина в группе больных, получавших карведилол, не обнаружили. Что же касается наших результатов по оценке выраженности и частоты гипогликемий у подобного контингента больных с помощью наиболее современных методов ее фиксации, то до сих пор аналоги ее нам пока не встречались.

Безусловно, только последующие исследования смогут достоверно объяснить механизмы обнаруженной «гипогликемической» безопасности карведилола в условиях выраженной сердечной недостаточности.

Карведилол отличается от всех других бета-адреноблокаторов рядом дополнительных свойств, которые, вероятно, имеют клиническое значение: он оказывает альфа1-адреноблокирующее действие, отличается высокой липофильностью, предупреждает развитие толерантности к нитратам и проявляет выраженную антиоксидантную активность. По степени липофильности он превосходит все липофильные бета-адреноблокаторы: ацебутолол, бетаксол, бисопролол, метопролол, тимолол [30]. Доказано, что липофильные бета-адреноблокаторы, которые способны более легко проникать через гематоэнцефалический барьер, повышают активность вагуса, снижают возможность желудочковой фибрилляции и снижают риск внезапной смерти [31–36].

Основные механизмы развития «гипогликемической» безопасности карведи-

лола также могут быть, в первую очередь, связаны с его альфа-блокирующими свойствами.

Известно, что активизация адренергической нервной системы является решающим фактором для ликвидации гипогликемических состояний [37]. Блокада альфа1-адренорецепторов при гипогликемии предотвращает избыточную дилатацию периферических сосудов, поддерживая таким образом нормальное кровяное давление и стабилизируя церебральный кровоток.

Увеличение последнего при приеме карведилола описано многими исследователями [26]. Вазодилатации мозговых сосудов способствует и прямое воздействие карведилола на их альфа1-адренорецепторы [38].

Блокада альфа-адренорецепторов клеток регуляторных центров ЦНС мощно усиливает развитие адренергической и нейрогликопенической симптоматики, связанной со снижением уровня глюкозы в крови, что ведет к своевременной активации компенсаторных механизмов гипогликемии, нарушенных у больных сахарным диабетом [38].

К этим механизмам относится увеличение под влиянием блокады альфа-адренорецепторов секреции глюкагона [38] и одновременное выраженное угнетение стимулированного катехоламинами потребления глюкозы периферическими тканями, особенно жировой [39].

Особое место в увеличении риска развития гипогликемии у больных сахарным диабетом с выраженной хронической сердечной недостаточностью занимает изменение регуляции процесса гликогенолиза в печени.

В физиологических условиях регуляция этого процесса связана с активацией в первую очередь бета2-адренорецепторов [40]. В то же время активации печеночного гликогенолиза возможна и при стимуляции альфа1-адренорецепторов [40].

В условиях выраженной застойной сердечной недостаточности, сопровождающейся резким нарастанием гиперсимпатикотонии и гипоксии печеночной ткани, обусловленной системной вазоконстрикцией, изменяется влияние различных адренорецепторов на процессы гликогенолиза и неоглюкогенеза, нарушая способность печени участвовать в компенсаторных процессах, связанных со снижением уровня глюкозы в крови. Снижение уровня гиперсимпатикотонии и печеночной вазоконстрикции при применении адреноблокаторов нормализует данную ситуацию. Так, было показано, что комбинированная альфа- и бета-

адренэргическая блокада увеличивает секрецию глюкозы печенью [41].

Таким образом, изменение регуляторных механизмов компенсации гипогликемических состояний, возникающей при развитии выраженной застойной сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом, делает неселективный бета-адреноблокатор с альфа1-блокирующими свойствами карведилол наиболее безопасным бета-блокатором в условиях повышенного риска развития гипогликемии.

В заключение хочется напомнить, что только карведилол достоверно улучшает прогноз больных с ХСН в сочетании с сахарным диабетом. Ни бисопролол, ни метопролол CR/XL не оказывают существенного влияния на течение ХСН у больных сахарным диабетом [30]. А такие больные составляют до 20–30% от всех больных ХСН. Трудно избавиться от мысли, что вышеописанная «гипогликемическая» безопасность карведилола играет при этом одну из ведущих ролей.

Развитие тяжелой недостаточности кровообращения у больных сахарным диабетом это переход в принципиально другое состояние. С принципиально другим уровнем смертности и другими действующими механизмами развития осложнений. Вот почему действие лекарственных средств у подобных больных может значительно отличаться от их проявлений у пациентов без признаков ХСН. В этих условиях ранее «невозможное» может оказаться практически единственно действующим.

Будьте клиницистами, реально оценивайте состояние больного и реальные последствия специфической лекарственной терапии в данной конкретной ситуации. ■

Литература

1. The CONSENSUS trial study group. Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure // *N Engl J Med.* 1987; 316: 1429–1435.
2. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure // *N Engl J Med.* 1991; 325: 293–302.
3. *Cohn J. N., Johnson G., Ziesche S.* et al. A comparison of enalapril with hydralazine–isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure // *N Engl J Med.* 1991; 325: 303–310.
4. *Packer M., Poole-Wilson P. A., Armstrong P. M.* et al. on behalf of the ATLAS Study Group. Comparative effects of low doses of the angiotensin converting enzyme inhibitor lisinopril on morbidity and mortality in chronic heart failure. Submitted, 1998.
5. The NETWORK investigators. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure; a dose comparison // *Eur Heart J.* 1998; 19: 481–489.
6. *Suskin N., McKelvie R. S., Roteau J., Sigouin C., Wiece K. E., Yusuf S.* Increased insulin and glucose levels in heart failure // *J Am Coll Cardiol.* 1998; 3 (suppl): 249 A.
7. *Schindler D. M., Kostis J. B., Yusuf S.* et al. For the SOLVD investigators. Diabetes mellitus: a predictor of morbidity and mortality in the studies

- of left ventricular dysfunction (SOLVD) trials and registry // *Am J Cardiol.* 1996; 77: 1017–1020.
8. *Clark C. M., Perry R. C.* Type 2 diabetes and macro vascular disease. Epidemiology and etiology // *Am Heart J.* 1999.
9. *Chae C. U., Glynn R. J., Manson J. E., Guralnik J. M., Taylor J. O., Pfeffer M. A.* Diabetes predicts congestive heart failure risk in the elderly // *Circulation.* 1998; 98 (suppl I); 721.
10. *Deiry J. M.* The pathophysiology of myocardial ischaemia // *Eur Heart J.* 1996; 17 (suppl G): 48–52.
11. *Youkoyama I., Momomura S.-I., Ohtake T.* et al. Reduced myocardial flow reserve in non-insulin-dependent diabetes mellitus // *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30: 1472–1477.
12. *Lundbeck K.* Diabetic angiopathy: a specific vascular disease // *Lancet.* 1954; 2: 377–379.
13. *Ewing D.* Cardiac autonomic neuropathy. In: Jarret R, ed. Diabetes and heart disease. Amsterdam: Elsevier. 1984: 99–132.
14. *Amato L., Paolisso G., Cacciatore F.* et al. On behalf of the osservatorio geriatrico regione campania group. Congestive heart failure predicts the development of non-insulin dependent diabetes mellitus in the elderly // *Diabetes Metab.* 1997; 23: 213–218.
15. *Mosterd A., Cost B., Hoes A. W., de Bruijne M. C., Decrers J. W., Hofman A.* et al. The prognosis of heart failure in the general population. The Rotterdam Study // *Eur Heart J.* 2001; 22: 1318–1327.
16. *De Groot P., Lamblin N., Mouquet F., Pichon D., McFadden E., Van Belle E.* et al. Impact of diabetes mellitus on long-term survival in patients with congestive heart failure // *Eur Heart J.* 2004; 25: 656–662.
17. *Thrainsdotir I. S., Aspelund T., Hardarson T., Malmberg K., Sigurdsson G., Thorgeirsson G., Gudnason V., Ryden L.* Glucose abnormalities and heart failure prognosis in the population based Reykjavik Study // *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2005; 12: 465–471.
18. Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases: full text // *Eur Heart J.* 2007; 1–72.
19. *Haas S. J., Vos T., Gilbert R. E., Krum H.* Are α -blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials // *Am Heart J.* 2003; 146: 848–853.
20. *Hjalmarson A., Goldstein S., Fagerberg B., Wedel H., Waagstein F., Kjekshus J.* et al. For the MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: The Metoprolol CR/XL Randomized intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) // *JAMA.* 2000; 283: 1295–1302.
21. *Deedwania P. C., Giles T. D., Klibaner M., Herlitz J., Hildebrandt P., Kjekshus J., Spinar J., Vitovec J., Stanbrook H., Wikstrand J.* MERIT-HF Study Group. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF // *Am Heart J.* 2005; 149: 159–167.
22. *Packer M., Coats A. J., Fowler M. B., Katus H. A., Krum H., Mochacsi P.* et al. for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival in severe chronic heart failure // *N Engl J Med.* 2001; 344: 1651–1658.
23. *Pool-Wilson P. A., Swedberg K., Cleland J. G., Di Lenarda A., Hanrath P., Komajda M.* et al. for the COMET Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial // *Lancet.* 2003; 357: 601–609.

За остальным списком литературы обращайтесь в редакцию.

СПАЗМАЛГОН®

СПАЗМОАНАЛГЕТИК КОМБИНИРОВАННОГО СОСТАВА

**СКОВАЛ СПАЗМ?
ЕСТЬ КЛЮЧИ!**

**POKA3AHИЯ
K ПPИMEHEHIЮ**

- Слабо или умеренно выраженный болевой синдром при спазмах гладкой мускулатуры внутренних органов:
 - почечная колика, спазм мочеоточника и мочевого пузыря;
 - желчная колика;
 - кишечная колика;
 - дискинезия желчевыводящих путей;
 - постхолецистэктомический синдром;
 - хронический колит;
 - альгодисменорея;
 - заболевания органов малого таза.
- для кратковременного симптоматического лечения артралгии, невралгии, ишалгии, миалгии;
- боли после хирургических и диагностических вмешательств;

PEKЛАМА Pыc. 10/1. ПР0012675019 от 25.12.2007

Острый коронарный синдром, патофизиология и лечение

А. М. Шилов, доктор медицинских наук, профессор

Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Ключевые слова: уровень потребления миокардом кислорода, миокард левого желудочка, коронарный кровоток, внезапная сердечная смерть, ишемия миокарда, нестабильная стенокардия, нитроглицерин, Тринитролонг, гликопротеиновые рецепторы.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — несоответствие между величиной коронарного кровотока ($Q_{кор}$) и уровнем потребления миокардом кислорода ($ПМО_2$), вследствие атеросклеротического стеноза, спазма или тромботической окклюзии коронарных артерий, приводящее к острой или хронической ишемии миокарда, его дисфункции, некрозу с развитием кардиосклероза (рис. 1).

Эквивалентом энергообеспечения работоспособности сердца как насоса является уровень $ПМО_2$, доставка которого обеспечивается $Q_{кор}$. Величина коронарного кровотока регулируется тоническим состоянием коронарных сосудов и зависит от градиента давления между восходящим отделом аорты (устья коронарных артерий) и в полости левого желудочка (систолическое и конечно-диастолическое давление), которые соответствуют внутримиекардиальному давлению (напряжению):

$$Q_{кор} = \frac{Grad P}{R_{кор}} \quad (\text{мл}), \text{ где}$$

$$Grad P = P_1 - P_2;$$

P_1 — давление в восходящем отделе аорты;

P_2 — давление в левом желудочке (внутримиекардиальное напряжение);

$R_{кор}$ — сопротивление коронарных сосудов.

Миокард левого желудочка кровоснабжается только во время диастолы, так как во время систолы левого желудочка градиент давления между давлением в устьях коронарных артерий и дистальных отделах коронарного русла отсутствует. Во время систолы давление в восходящем отделе аорты (при отсутствии стеноза клапанов аорты) соответствует давлению в полости левого желудочка, развиваемому сокращающимся миокардом (внутримиекардиальное напряжение), соответственно в дистальных, конечных отделах коронарного русла, расположенных «внутри» миокарда (от эпикарда к эндокарду), давление равно внутримиекардиальному, что препятствует коронарному кровотоку. Во время диастолы градиент давления, обеспечивающий кровоток в миокарде левого желудочка, равен разнице между диастолическим давлением в восходящем отделе аорты и давлением в полости левого желудочка во время диастолы. Миокард правого желудочка кровоснабжается как во время систолы (давление в правом желудочке меньше давления в аорте во время систолы), так и во время диастолы) (рис. 2).

ИБС как самостоятельное заболевание была выделена Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) лишь в 1965 г., в связи с ростом частоты патологии и определяющим участием в про-

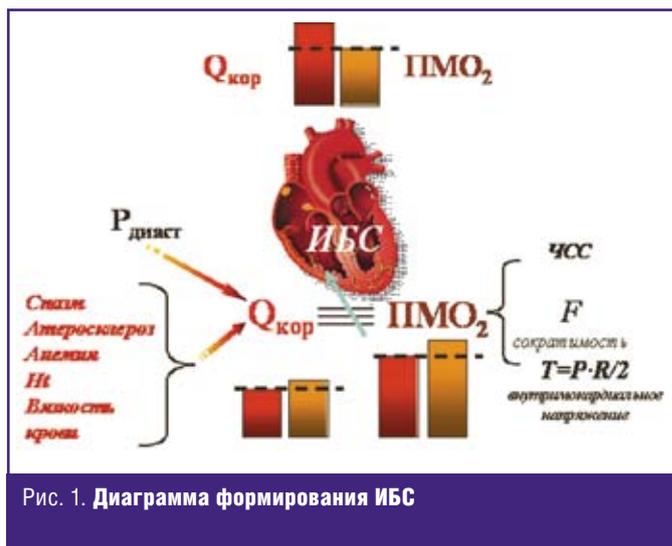


Рис. 1. Диаграмма формирования ИБС

грессировании нарушений сердечной деятельности как насоса. В настоящее время в странах Северной Америки и Европейского региона на 1 млн населения приходится 30–40 тысяч больных ИБС. Среди населения Европейского Союза смертность от ИБС составляет 744000 случаев в год, в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) ИБС является причиной летального исхода в 51%. ИБС — один из основных факторов риска внезапной сердечной смерти (ВСС), и на ее долю приходится 2/3 случаев внезапной смерти при ССЗ. ИБС чаще болеют мужчины в возрасте 40–65 лет. Продолжительность жизни мужчин с типичной стенокардией на 8 лет меньше, чем у их сверстников, не имеющих болей в грудной клетке. В России среди мужчин 35–64 лет летальность от ИБС составляет 56,6% от общего числа смертей при ССЗ, у женщин того же возраста — 40,4%. Таким образом, ИБС — самая распространенная патология, на долю которой приходится до 50% всех случаев летальных исходов от сердечно-сосудистой патологии [1–5, 7–9].

В большинстве случаев ИБС протекает хронически и проявляется приступами стенокардии напряжения, возникающими при физической нагрузке и эмоциональном напряжении. Величина нагрузки, вызывающей приступ стенокардии, не всегда постоянна; один день больного стенокардией редко полностью похож на другой [2].

Стенокардия — синдром, клинический эквивалент ИБС, проявляющийся чувством дискомфорта или болью в грудной клетке сжимающего, давящего характера, которая чаще всего локализуется за грудиной и может иррадиировать в левую руку, шею, нижнюю челюсть, эпигастральную область, вызванный ишемией миокарда чаще всего на фоне атеросклероза коронарных артерий после различной степени физической нагрузки. Еще

в 1772 г. Геберден очень четко описал связь болевого синдрома с физическим напряжением: «...боль в грудной клетке, возникающая во время ходьбы и заставляющая больного остановиться, в особенности во время ходьбы вскоре после еды. Кажется, что эта боль в случае ее продолжения или усиления способна лишить человека жизни; в момент остановки все неприятные ощущения исчезают...»

Наиболее часто загрудинная боль возникает при физической нагрузке и прекращается через 2–3 мин после ее уменьшения. В типичных случаях больные описывают приступ стенокардии как давящую, сжимающую, режущую, обжигающую сердце боль. Нередко больные отмечают дискомфорт (тяжесть в груди, сжатие, стеснение или тупую боль). Основные факторы, провоцирующие боль в груди:

- физическая нагрузка: быстрая ходьба, подъем в гору или по лестнице, перенос тяжестей;
- повышение артериального давления (АД);
- холод;
- обильный прием пищи;
- эмоциональный стресс.

Обычно боль проходит в покое через 3–5 мин, в течение нескольких секунд или минут после сублингвального приема нитроглицерина.

Согласно Российским рекомендациям, разработанным Комитетом Всероссийского научного общества кардиологов (2006), коронарная болезнь сердца (КБС), как хроническое заболевание, имеет периоды стабильного течения и обострения. В настоящее время периоды обострения обозначают как острый коронарный синдром (ОКС), который объединяет в себе клинические состояния — нестабильная стенокардия (НС), инфаркт миокарда (ИМ), включающий не Q-образующий ИМ, мелкоочаговый, микро-ИМ [1].

Основной причиной ОКС является формирование нестабильной бляшки с высоким риском надрыва капсулы и формированием частично или полностью окклюзирующего тромба коронарной артерии, что определяет клиническую и электрофизиологическую картину коронарной патологии (рис. 3). Маркером формирования нестабильной атеросклеротической бляшки является рост концентрации в сыворотке крови провоспалительных цитокинов (С-реактивный пептид).

ОКС, по клиническому течению и динамике изменений на ЭКГ, подразделяется на два подтипа: ОКС без подъема ST-сегмента на ЭКГ (ОКС-БПST) и ОКС с подъемом ST-сегмента на ЭКГ (ОКС-ПST).

ОКС-БПST — больные с наличием боли в грудной клетке, но без подъема ST-сегмента на ЭКГ.

ОКС-ПST — больные с наличием типичных болей или других неприятных ощущений (дискомфорт) в грудной клетке, стойким подъемом ST-сегмента или впервые возникшей блокадой левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ).

Впервые возникшей считают стенокардию, развившуюся в течение последнего месяца. Иногда приступы стенокардии с самого начала возникают при небольшой физической нагрузке или в покое и сопровождаются изменениями ЭКГ, в таких случаях диагностируют НС [1–3].

НС — острый процесс ишемии миокарда, тяжесть и продолжительность которого недостаточны для развития некроза сердечной мышцы, что документируется отсутствием в крови биомар-

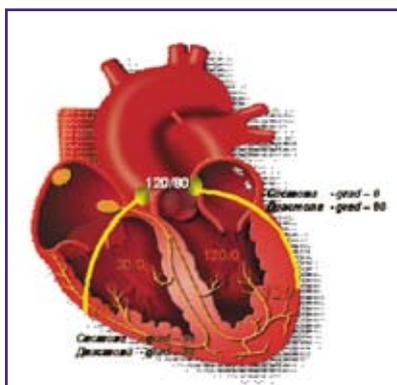


Рис. 2. Диаграмма соотношений внутримиекардиального напряжения и кровоснабжения миокарда левого и правого желудочков

керов некроза (тропонин (Тр), МВ-фракция креатинфосфокиназы (КФК)).

ОКС, НС и ИМ — клинические проявления единого патофизиологического процесса — тромбоза различной степени выраженности над надрывом атеросклеротической бляшки или эрозией эндотелия коронарной артерии.

Больные с подозрением на ОКС, а тем более на острый ИМ должны быть госпитализированы в специализированные стационары для идентификации диагноза, решения вопроса о тактике лечения (консервативная медикаментозная, искусственный тромболитический, механическая реканализация, эндоваскулярная ангиопластика, хирургическое вмешательство), для мониторинга ритма сердечной деятельности и показателей центральной гемодинамики.

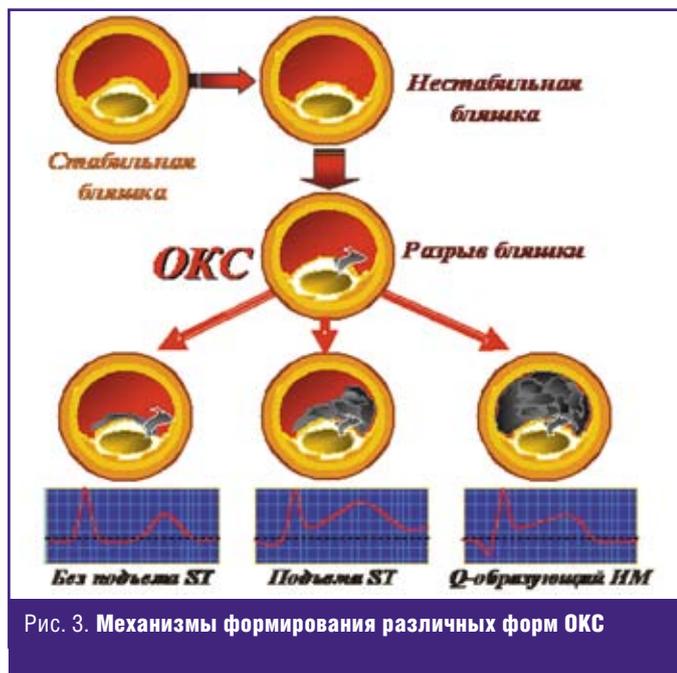
Согласно положениям Европейского общества кардиологов и Европейского совета реаниматологов (Recommendations of Task Force of European Society of Cardiology & European Resuscitation Council, 1998), а также рекомендациям Американской коллегии и Ассоциации кардиологов (American College of Cardiology & American Heart Association, 2005), тактика ведения и лечения больных с ОКС в первые 24–48 часов сводится к следующим мероприятиям [8, 9].

1. Осмотр больного и регистрация ЭКГ. На догоспитальном этапе временной этап «вызов/осмотр» не должен превышать 60 минут, а при поступлении в стационар этот временной интервал — не более 20 минут.
2. Постановка диагноза, дифференциальная диагностика и неотложные лечебные мероприятия.
3. Определение симптоматической и патогенетической терапии.
4. Почасовое мониторирование ЭКГ и показателей гемодинамики (параметры центральной гемодинамики (ЦГ) с помощью зонда Swan-Gansa).
5. При отсутствии выраженных изменений на ЭКГ, сложных нарушений ритма сердечной деятельности и тяжелых признаков сердечной недостаточности необходимо экстренное определение маркеров некроза миокарда в сыворотке крови, лабораторное исследование формулы (Hb, Ht, тромбоциты, лейкоциты, СОЭ) и биохимических параметров крови (остаточный азот, креатинин, глюкоза, белковые фракции), коагулограммы (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), продукты деградации фибрина (ПДФ), международное нормализованное отношение (МНО)), полный липидный профиль (триглицериды, липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП)).

В настоящее время для разграничения ОКС-БПST, НС и ИМ-БПST требуется определение концентрации в сыворотке крови Тр — маркера клеточного некроза сердечной мышцы.

В России в медицинских учреждениях используются разные по количественным и качественным параметрам методы определения Тр, что девальвирует ценность этого метода в точности дифференциальной диагностики между ОКС-БПST, НС и ИМ-БПST.

В клинической практике наиболее часто используют определение концентраций следующих специфических маркеров поражения кардиомиоцитов: миоглобин (Мг), кардиотропонины (ТнI, ТнС, ТнТ), КФК, аспартатаминотрансфераза (АСТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) [6, 7].



Специфичными для поражения только кардиомиоцитов (но не миоцитов скелетных мышц) являются Мг, изоферменты — МВ-фракция КФК, кардиотропонин — ТнI.

Наиболее ранним и чувствительным к повреждению кардиомиоцитов является Мг. Мг — структурный белок миоцита, при поражении сердечной мышцы определяется в сыворотке крови радиоиммунным методом. Миоглобиновый тест обладает высокой чувствительностью и специфичностью, превышающими параметры миокард-специфичных цитозольных изоэнзимов. Увеличение концентрации Мг в сыворотке крови начинается через 1–3 часа от начала болевого синдрома, достигает максимума к 6–7 часу заболевания и, при неосложненном течении ИМ, возвращается к норме к концу первых суток патологического процесса.

Второй структурный белок кардиомиоцитов — Тр, участвующий в регуляции функции миоцита — сокращения/расслабления, входит в состав тропомиозин-тропонинового комплекса, состоит из трех полипептидов (ТнС, ТнI и ТнТ). ТнТ имеет три изоформы: две скелетно-мышечные — ТнТ_{2,3} и одну миокардиальную — ТнТ₁. Сердечный ТнI локализуется только в миокарде и выделяется при некрозе кардиомиоцитов. Сердечный тропонин ТнТ также используется как маркер некроза миокарда, но его содержание может повышаться и при повреждении скелетной мускулатуры. Значения концентраций ТнТ и ТнI начинают превышать нормальные уровни через 5–12 часов от начала ишемии, достигают пика к концу первого дня (через 24 часа) и нормализуются к концу второго дня (48 часов) развития ИМ.

Энзимная диагностика является не только методом, дополняющим клинические признаки ОКС, но и самостоятельным критерием при принятии решения о тромболитической терапии, инвазивной реваскуляризации миокарда в первые часы развития окклюзии атеротромбозом коронарной артерии при ЭКГ-негативных формах ИМ.

На догоспитальном этапе, при подозрении ОКС, необходимо назначить сублингвально нитраты — нитроглицерин 0,5 мг через каждые 5 минут или изосорбида динитрат (аэрозоль) до устранения болевого синдрома. Эффективно использовать отечественную форму нитроглицерина — букальные пластинки Тринитролонга с их аппликацией на слизистой верхней десны, эффект от которых наступает через 1–2 минуты. Противопоказанием для применения нитратов является снижение систолического АД ниже 90 мм рт. ст.

и подозрение на ИМ правого желудочка. Одновременно к терапии нитратами следует добавить тромбоцитарные антиагреганты: при отсутствии противопоказаний ацетилсалициловую кислоту в дозе 160–325 мг или клопидогрел (блокатор гликопротеиновых рецепторов П₂/П₃а тромбоцитов) в нагрузочной дозе 300 мг.

Сохранение болевого синдрома активирует симпатическую нервную систему (выброс катехоламинов), что проявляется учащением ритма сердечной деятельности (тахикардия), артериальной гипертензией, увеличением ПМО₂ с возможным расширением области ишемического повреждения миокарда. При отсутствии антиболевого эффекта после сублингвального приема нитратов, на догоспитальном этапе возможно введение наркотических анальгетиков — Морфина сульфат 2–8 мг в/в дробно через каждые 5–15 минут до достижения анальгетического эффекта, общая доза препарата не должна превышать 20 мг. При появлении побочных эффектов: брадикардия (ЧСС ≤ 50 в минуту) — дополнительно в/в вводится 0,5 мл 1% раствора Атропина сульфата; при урежении дыхания (частота дыхательных движений ≤ 16 в минуту) — в/в ввести Налоксона гидрохлорид 0,1–0,2 мг; при появлении диспептических расстройств (рвота, тошнота) — Метоклопрамид 10–20 мг.

Желательна постановка катетера в одну из магистральных вен с последующей инфузией раствора магния (Кормамгезин 400, 25% раствор Магния сульфата) из расчета 0,5 г/час, с целью профилактики «синдрома реперфузии» и нарушений ритма сердечной деятельности [6–9].

При тахикардии (ЧСС ≥ 100 сокращений в минуту) и высоком АД (≥ 140/90 мм рт. ст.) рекомендовано в/в введение кардиоселективных бета-блокаторов. Рекомендуемый режим введения метопролола при ОКС: 5 мг в/в со скоростью 1–2 мг/мин, затем с 5-минутными интервалами по 5 мг в/в до суммарной дозы 15 мг, через 15 мин после последней инфузии назначают метопролол внутрь 50 мг (Беталок Зок) каждые 6 часов, через 48 часов — перевод на Метопролола сукцинат — 100–200 мг в сутки

По данным многоцентровых исследований доказано (GREAT Group, 1994; LATE Study Group, 1993; EMERAS Col&Group, 1993 и др.), что восстановление кровотока в тромбированной артерии в первые 6 часов от начала болевого синдрома предупреждает некроз сердечной мышцы, уменьшает частоту развития аритмий, дисфункции и ремоделирования желудочков сердца, сердечной недостаточности и позволяет спасти от 30 до 50 жизней на 1000 больных [3, 8, 9].

В настоящее время разработаны и внедрены в клиническую практику различные методы разрушения окклюдированного тромба: А — искусственный тромболитический препарат, Б — механическая фрагментация тромба и атеросклеротической бляшки с помощью проводника (перфорация тромба) и катетера с баллоном при чрескожной эндоваскулярной коронарной ангиопластике, с последующей установкой стентов (эндоваскулярная ангиопластика); В — хирургическим путем — аортокоронарное шунтирование.

Медикаментозное восстановление кровотока (реперфузия) имеет предпочтение перед инвазивными методами:

- возможность проведения раннего тромболитического (в течение первых трех часов от начала формирования ОКС с элевацией сегмента ST);
- продолжительность времени «медицинский контакт/игла» («дверь/ игла») — не более 90 минут («золотой час»);
- техническая ограниченность для проведения инвазивных процедур (техническое оснащение — ангиографическая установка, наличие обученного персонала).

Тромболитическая терапия — обязательное мероприятие при лечении ОКС с подъемом ST-сегмента. Восстановление коро-

нарного кровотока с помощью искусственного тромболитика в окклюзированной тромбом артерии регистрируется в 65–85% случаев. По данным некоторых авторов тромболитическая терапия может быть максимально эффективной в первые 3 часа (особенно в течение первого «золотого часа») болевого синдрома.

Время от начала обращения за помощью и до начала тромболитической терапии должно быть не более 90 минут («от звонка — до иглы»), а от момента поступления в стационар до начала тромболитика не должно превышать 20 минут (рекомендации Европейского кардиологического общества) или 30 минут (Американская коллегия кардиологов/Американская ассоциация кардиологов), в том числе с определением всех необходимых лабораторных показателей [8, 9].

Проведение тромболитической терапии показано пациентам с клинической картиной ОКС (боль или дискомфорт в грудной клетке продолжительностью более 30 минут, не купируемые с помощью приема органических нитратов) при наличии на ЭКГ одного из ниже перечисленных признаков:

- остро возникшая (или/и продолжительно остро возникшая) элевация ST-сегмента в точке J в двух или более смежных отведениях > 2 мм;
- остро возникшая блокада левой ножки пучка Гиса (затрудняющая анализ ST-сегмента на ЭКГ);
- депрессия ST-сегмента в передних грудных отведениях в сочетании с высоким зубцом R в V1–3, предполагающие формирование заднего ИМ.

Оптимальные сроки эффективности тромболитика — 6 часов (время выживаемости миокарда) от начала развития ОКС; время введения расчетно-рекомендуемой дозы тромболитического препарата не должно превышать одного часа.

Антикоагулянтная терапия прямыми антикоагулянтами при лечении ОКС назначается с целью профилактики рецидивов тромбообразования и увеличения (роста) красной части существующего тромба в коронарной артерии, назначается параллельно или вслед за тромболитической терапией.

Всем пациентам с текущим ОКС и высоким риском системных или венозных тромбозов (передний ИМ, фибрилляция предсердий, наличие тромба в полости левого желудочка или амниотических данных на перенесенные эпизоды эмболии) рекомендуется внутривенное введение гепарина: 5000–10000 ЕД болюсно, затем из расчета 1000–1500 ЕД в час в течение 2–3 дней, с последующим переходом на подкожное введение (суммарно до 7 дней), с достижением целевого терапевтического значения АЧТВ = 60–80 сек. Существует три режима подкожного введения гепарина:

- малый — 7500 ЕД нефракционированного гепарина (НФГ) два раза в день (через каждые 12 часов);
- средний — 12500 ЕД НФГ два раза в день (через каждые 12 часов);
- увеличенный — 15000 ЕД НФГ два раза в день (через каждые 12 часов).

Однако клинический опыт, проведенные лабораторные исследования указывают, что подобные режимы подкожного введения НФГ не позволяют достичь терапевтической концентрации гепарина в сыворотке крови, поэтому рекомендованы более высокие режимы подкожного введения НФГ — ≥ 35000 ЕД в сутки (4–6 раз из расчета 1500 ЕД в час). Целевой уровень АЧТВ (60–80 сек) при указанных режимах подкожного введения НФГ достигается в 37% случаев, а при в/в введении — в 80% наблюдений.

В настоящее время в клиническую практику широко внедрены низкомолекулярные, фракционированные гепарины (НМГ), биологическая эффективность которых достигает 90% и которые практически лишены побочных эффектов, характерных для НФГ.

Терапия прямыми антикоагулянтами в указанных режимах у больных ОКС на фоне проведения тромболитической терапии или вместо нее требует обязательного ежедневного контроля за уровнем тромбоцитов — для исключения синдрома «гепарининдуцированного тромбоцитопении», для которой характерно развитие рецидивирующих тромбообразований.

Лечение НФГ осуществляется 5–7 дней, обязательно за 2–3 дня до отмены НФГ назначаются непрямые антикоагулянты под контролем МНО (2,0–3,0).

Отсутствие клинического и гемодинамического эффектов (прогрессирование болевого синдрома, нарастание сердечной недостаточности) являются прямыми показаниями для перевода больного с ОКС в специализированный стационар, где возможно проведение коронарографии, с последующей механической реканализацией пораженной коронарной артерии, с ее ангиопластикой и при необходимости постановкой стентов или проведение аортокоронарного шунтирования. Инвазивные методы лечения ОКС показаны в следующих случаях:

- боль в области сердца, сохраняющаяся после проведения тромболитической терапии;
- нестабильность гемодинамики — артериальная гипотензия, острая сердечная недостаточность, кардиогенный/гемодинамический шок;

Чрезкожное эндоваскулярное вмешательство на коронарных артериях у больных с ОКС с подъемом ST-сегмента — баллонная ангиопластика со стентированием проводится на фоне приема антиагрегационных препаратов и с последующим внутривенным введением прямых антикоагулянтов (гепарин). Коронарная ангиопластика с использованием стентов (металлический эндопротез) у больных с ОКС позволяет восстановить коронарный кровоток в окклюзированной тромбом артерии в 95% случаев. Своевременно проведенная эндоваскулярная коронароангиопластика, как самостоятельный метод лечения ОКС, предупреждает поражение сердечной мышцы и развитие сердечной недостаточности.

Таким образом, ОКС — остро развивающаяся ишемия миокарда вследствие частично или полностью окклюзирующего тромба, формирующегося на нестабильной атеросклеротической бляшке коронарной артерии. Патогенез ОКС подразумевает необходимость проведения искусственного тромболитика с возможным эндоваскулярным вмешательством на коронарных артериях, что определяет необходимость нахождения пациентов в специализированных подразделениях (блок интенсивной терапии (БИТ), отделение кардиореанимации (ОКР)) с почасовым наблюдением за ритмом сердечной деятельности и состоянием гемодинамики. ■

Литература

1. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. М., 2008.
2. Ключев В. М., Ардашев В. Н., Брюховецкий А. Г., Михеев А. А. Ишемическая болезнь сердца. М.: Медицина. 2004.
3. Исследование Beautiful — шаг вперед в лечении ишемической болезни сердца // Мед. вестн. 2008. № 30, 3–8.
4. Оганов Р. Г., Фомина И. Г. Болезни сердца: Рук-тво для врачей. М.: Литтерра, 2006.
5. Основные положения рекомендаций Европейского общества кардиологов по ведению больных стабильной стенокардией (2006) // Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии. 2007. № 2, 1–9.
6. Шилов А. М., Мельник М. В., Осия А. О. Лечение неосложненного инфаркта миокарда (общие положения) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2010; Т7, № 5, 36–41.
7. ESC GUIDELINES DESK REFERENCE. 2010. 325–352.
8. Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina\Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. ACC/AHA 2007.
9. Management of angina pectoris. Recommendations of the Task Force of ESC // Eur Heart J. 2006; 27: 1341–1381.

Патогенетическая терапия лекарственных поражений печени*

Ведущие патогенетические факторы	Отличительные признаки	Лечение
1. Острые и хронические гепатиты		
Увеличение ПОЛ, истощение запасов детоксицирующих веществ (глутатион и др.), образование промежуточных токсических веществ в гепатоците, повреждение клеточных мембран	Увеличение уровня сывороточных АЛТ, АСТ не более пяти норм, ГГТП, нормальный уровень гамма-глобулинов	Исключить воздействие токсического агента. В течение 1–2 недель парентерально вводится Эссенциале® Н 5–10 мл, с последующим переходом на оральный прием Эссенциале® форте Н по 2 капсулы 2–4 раза в день в течение 1–3 месяцев (до нормализации лабораторных тестов)
Включение аутоиммунных механизмов	Увеличение уровня сывороточных АЛТ, АСТ, гамма-глобулинов в 1,5 и более раз, иммуноглобулинов, ЦИК	Преднизолон (одна из схем) 1-я неделя — 30 мг/сут 2-я неделя — 20 мг/сут 3-я неделя — 10 мг/сут 4-я неделя — 5 мг/сут С 1-й недели назначается урсodeоксихолевая кислота 10–15 мг/кг/сут в течение двух и более месяцев
Высокий уровень активности процесса без признаков аутоиммунности	Увеличение сывороточных АЛТ, АСТ в пять и более раз или наличие признаков Hy's Rule	Преднизолон с 60–30 мг с постепенным снижением дозы, продолжительность терапии до месяца + Гептрал 400–800 мг в/в (при существенном повышении ГГТП) или Эссенциале® Н 250–500 мг в/в № 10 с последующим переходом на Эссенциале® форте Н 2 капсулы 2 раза в день до 3 месяцев
2. Стеатоз, стеатогепатит		
Блокада синтеза транспортных белков, участвующих в выведении липидов из гепатоцитов. Блокада ферментов, участвующих в образовании липопротеидов очень низкой плотности. Уменьшение синтеза и запасов гликогена и макроэргических фосфорных соединений	Гепатомегалия, функциональные пробы не изменены или повышены, уровни АЛТ, АСТ, ГГТП часто повышены	Белковая диета: 1,5 г/кг в сутки. В течение 10 дней парентеральное введение Эссенциале® Н 5–10 мл + витаминов — В ₁₂ 500–600 мкг; В ₁ , В ₆ , РР, С в общепринятых дозах. В последующем в течение 1–2 месяцев продолжить оральный прием Эссенциале® форте Н 2 капсулы 2–4 раза в день до 3 месяцев. При высоком уровне ГГТП (3 и более нормы) препаратом первого выбора является S-адметионин
3. Холестаз		
Паренхиматозно-каналикулярный: снижение текучести базалатеральной и/или каналикулярной мембраны гепатоцитов, ингибирование Na ⁺ K ⁺ АТФазы и др. мембранных переносчиков, нарушение целостности каналикул	Кожный зуд не выражен. Существенное повышение уровня ГГТП, умеренное — ЩФ (до 2 норм), реже — общего и конъюгированного билирубина	Гептрал 400–800 мг в сутки в/в 5–10 дней, далее по 400 мг 2 раза в день внутрь до нормализации биохимических показателей; или урсodeоксихолевая кислота 10–15 мг/кг/м.т. в сутки 2–3 месяца до нормализации биохимических показателей. Возможно сочетание данных препаратов
Дуктулярный: нарушение целостности эпителия протоков и их проходимости, нарушение формирования мицелл желчи и изменение состава желчных кислот	Кожный зуд выражен. Существенное повышение ЩФ (> 3 норм) и ГГТП (> 4 норм)	Урсodeоксихолевая кислота 15–30 мг/кг в сутки до разрешения холестаза
4. Васкулярные поражения печени	Признаки портальной гипертензии без цирроза печени	Патогенетическая терапия не разработана
5. Доброкачественные опухоли печени	Отсутствие клинических проявлений. Ведущая роль в диагностике принадлежит УЗИ и компьютерной томографии	Патогенетическая терапия не разработана
6. Фиброз печени	Ведущая роль в диагностике принадлежит морфологическому исследованию	Эссенциале® форте Н 2 капсулы 2 раза в день до 6 месяцев

* Э. П. Яковенко, А. В. Яковенко, А. Н. Иванов, Б. И. Обуховский, А. В. Ковтун, И. П. Солуянова, Л. П. Краснолобова. Лекарственно-индуцированные поражения печени. Диагностика и лечение // *Лечащий Врач*. 2011. № 2.

Дифференциальная характеристика боли при функциональном билиарном расстройстве и желчной колике у больных желчно-каменной болезнью*

Признак	Желчная колика	Боль при ФБР
Провокация	Пища, тряская езда	Может быть пища, стресс
Характер	Схваткообразный	Постоянный
Интенсивность	Высокая, нарастает	Умеренная
Локализация	Эпигастральная область и правое подреберье	Эпигастральная область и правое подреберье
Продолжительность	Любая, до 12 часов	Чаще 20–30 минут
Иррадиация	Правое плечо, лопатка и др.	Правое подреберье
Суточный ритм	Поздняя, ночная	Любая
Тошнота, рвота	Часто, без облегчения	Редко
Желтуха	Может быть	Нет
Лихорадка	Часто	Нет
Симптомы холецистита	Часто	Нет
Лейкоцитоз, повышение С-реактивного белка	Часто	Нет
Повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ)	Часто	Может быть
Повышение гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ)	Часто	Может быть
Повышение билирубина	Может быть	Нет
УЗИ	Билиарная гипертензия, утолщение стенки ЖП, камень шейки	Снижение сократимости ЖП после еды, билиарный сладж
ЭндоУЗИ	+ камни протоков	Нет
МРХ (магнитно-резонансная холангиография)	+ камни протоков	Нет
ЭРХПГ (эндоскопическая ретроградная холецистопанкреатография)	Обтурация камнем	Замедление выведения контраста 45 мин, расширение холедоха до 12 мм
Проба с нитратами	Отрицательная	Положительная
Проба со спазмолитиками	Отрицательная	Положительная

* С. Н. Мехтиев, О. А. Мехтиева, Р. Н. Богданов. Алгоритм ведения пациентов с желчно-каменной болезнью // *Лечащий Врач*. 2011. № 2.

Механизмы развития и поддержания трепетания и фибрилляции предсердий в детском возрасте

М. А. Школьникова, доктор медицинских наук, профессор

Е. П. Дикевич

Е. К. Ерастова

НИИ педиатрии и детской хирургии, Москва

Ключевые слова: дети, фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, мерцательная аритмия, фетальная тахикардия, желудочковая фибрилляция.

Трепетание и фибрилляция предсердий в детском возрасте являются редкими, но в то же время опасными нарушениями ритма, приводящими к развитию осложнений, таких как сердечная недостаточность, тромбоэмболии (в том числе ишемические инсульты), аритмогенная кардиомиопатия и даже внезапная сердечная смерть [1–4]. До настоящего времени именно эти аритмии с точки зрения распространенности, особенностей клинического течения и прогноза у детей и подростков остаются наименее изученными среди всех нарушений ритма, а их описаниям в детском возрасте посвящены единичные публикации [5–10]. Несмотря на то, что с электрофизиологической точки зрения трепетание предсердий (ТП) и фибрилляция предсердий (ФП) у детей и у взрослых не различаются, есть основания полагать, что имеются существенные особенности как со стороны этиологических факторов, так и патофизиологических механизмов развития и поддержания этих аритмий в детском возрасте. В то время как трепетание и особенно фибрилляция предсердий у взрослых лидируют по числу научных исследований и публикаций, ведение каждого ребенка, страдающего данными нарушениями ритма, все еще остается трудной клинической задачей. Алгоритмы лечения разработаны и совершенствуются в настоящее время только для взрослых пациентов [11–13]. Необходимы специальные исследования, которые позволят предложить педиатрические критерии оценки риска развития жизнеугрожа-

ющих состояний при ТП и ФП у детей и адаптировать к детскому возрасту разработанные для взрослых пациентов методы медикаментозного и интервенционного лечения. Целью настоящей публикации является обобщение данных об особенностях ТП и ФП в детском возрасте, как на основании опубликованных исследований, так и собственного клинического опыта.

Суммарная распространенность ТП и ФП в общей популяции составляет 0,5–0,6% [14]. При этом она не превышает 1% в возрастной группе моложе 50 лет, составляет около 5% среди лиц старше 50 лет и достигает 10% у лиц старше 80 лет [15].

Распространенность ФП и ТП в детской популяции не известна. По данным ЭКГ-скрининга практически здоровых российских детей в возрасте до 18 лет ТП было выявлено у одного из 5387 обследованных, что составило 0,02% в исследуемой когорте [16]. Имеются немногочисленные данные о частоте встречаемости мерцательной аритмии у детей, страдающих различными заболеваниями, что позволяет получить некоторое представление о группах риска по ее развитию. Дети с оперированными врожденными пороками сердца (ВПС) представляют наиболее обширную группу риска по развитию ТП и ФП. Отмечается, что распространенность этих аритмий после хирургической коррекции ВПС увеличивается в среднем по группе на 10% и на 30% — в подгруппе пациентов после операций Fontan, Mustard и Senning [17, 18]. Наиболее вероятным у детей с ВПС является развитие инцизионного ТП [19]. ФП наблюдается у 20% взрослых и 4% детей при синдроме Вольфа–Паркинсона–Уайта (ВПУ) [20], что, благодаря возможности проведения импульсов высо-

кой частоты на желудочки, сопряжено с риском развития жизнеугрожающих аритмий при пароксизме ФП [9, 20, 21]. ФП и ТП у детей могут быть проявлением поражения сердца в рамках системной миопатии, наиболее часто — миотонической дистрофии и мышечной дистрофии Эмери–Дрейфуса. В последнем случае распространенность ФП может достигать 60% [22, 23]. Кроме того, есть данные о роли ФП, в том числе как триггера желудочковых аритмий, у детей с первичными электрическими заболеваниями сердца — синдромом укороченного интервала QT [24] и катехоламинергической желудочковой тахикардией (ЖТ) [25], а также у больных с кардиомиопатиями [26].

Таким образом, низкая распространенность мерцательной аритмии в детском возрасте не уменьшает ее клинического значения, поскольку аритмия часто ассоциируется с тяжелыми патологическими состояниями или с другими нарушениями ритма и повышает вероятность неблагоприятного прогноза.

Классические подходы к классификации ФП и ТП не отличаются у детей и взрослых и учитывают этиологию, клинические проявления и патофизиологические механизмы. Может иметь место идиопатический и вторичный характер аритмии, при котором ФП или ТП осложняют течение других сердечно-легочных заболеваний. В отличие от взрослых пациентов, у которых ФП чаще всего развивается на фоне ишемической болезни сердца, когда участки ишемизированного или фиброзно-измененного миокарда создают анатомический субстрат для циркуляции возбуждения по предсердиям [27, 28], в детском возрасте высока вероятность выявления дан-

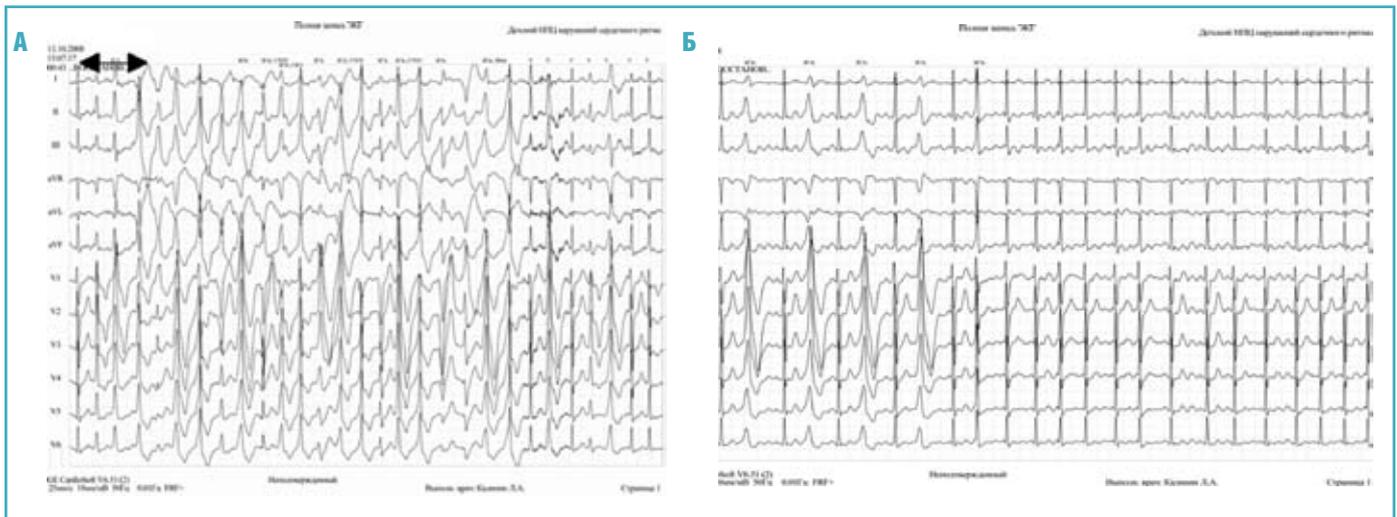


Рис. 1. Фрагменты ЭКГ во время выполнения стресс-теста у подростка 17 лет с катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардией. А) ФП предшествует (\leftrightarrow) развитию полиморфной желудочковой тахикардии на высоте нагрузки. Б) Желудочковая бигеминия на фоне ФП в периоде восстановления

ной аритмии у лиц со структурно нормальным сердцем. По данным нашей клиники, в 61% случаев дети с мерцательной аритмией не имели признаков органического поражения сердца. Ремоделирование миокарда является основой развития ФП у детей с кардиомиопатиями (КМП). При этом относительно медленное прогрессирование заболеваний обуславливает манифестацию ФП преимущественно на 2–4 декадах жизни, т. е. у подростков и лиц молодого возраста [22, 26, 29]. Гистологическое исследование выявили признаки вялотекущего воспалительного процесса в тканях предсердий у более чем 50% больных с ФП, считавшейся ранее идиопатической [30, 31]. По данным J. Maixent с соавторами у 60% пациентов с так называемой идиопатической пароксизмальной ФП обнаруживаются циркулирующие антитела к тяжелой цепи миозина [32]. В то же время для острых миокардитов, наоборот, ФП не характерна [33].

Среди фетальных аритмий доля ТП достигает 26%, и развитие этой аритмии у плода нередко связано с наличием ВПС, таких как атриовентрикулярный канал, гипоплазия левых отделов сердца, атрезия легочной артерии [34]. От 25% до 32% ФП и ТП у детей регистрируется при ВПС, наиболее часто при дефектах межпредсердной перегородки, врожденной митральной недостаточности, аномальном дренаже легочных вен, дефектах межжелудочковой перегородки, транспозиции магистральных сосудов, тетраде Фалло, аномалии Эпштейна [6]. Согласно данным М. Damjanovic аномалия Эпштейна

сочетается с синдромом ВПУ и пароксизмальной формой ФП в 50% случаев [8]. Особенно часто у больных с ВПС отмечаются инцизионные формы этих тахикардий, развивающиеся как раннее или позднее осложнение вмешательства на открытом сердце вследствие блокады проведения и появления дисперсии рефрактерности миокарда вокруг послеоперационных рубцов [19]. Вероятность развития ТП повышается с увеличением возраста оперированных пациентов с ВПС [7].

Основой развития ФП у детей могут быть и другие органические заболевания сердца: опухоли, фиброэластоз эндокарда, структурные изменения в рамках синдрома Марфана и других соединительнотканых дисплазий, инфекционный эндокардит [35, 36]. Наши наблюдения также включают детей с врожденным кардитом, дилатационной КМП, аневризмой правого предсердия, катехоламинергической ЖТ (рис. 1). Предрасполагающим фактором для развития ФП и ТП как у взрослых, так и у детей со структурными заболеваниями сердца является ремоделирование с расширением предсердий и растяжением устьев легочных вен [17, 29].

На сегодняшний день известен целый ряд генетических мутаций (преимущественно влияющих на структуру ионных каналов), которые играют роль в развитии аритмий, в том числе ФП и ТП [37–39]. Генетически детерминированные нарушения ритма имеют наибольшее клиническое значение именно в педиатрической практике, поскольку манифестируют в детском

возрасте и нередко носят жизнеугрожающий характер. При семейных формах ФП нередко описываются мутации в гене натриевого канала кардиомиоцитов — SCN5A [37], который также поражен при большинстве первичных электрических заболеваний сердца — синдромах короткого и удлиненного интервала QT (LQT3), синдроме Бругада, а также у больных с синдромом слабости синусового узла и дилатационной КМП [39, 40]. Развитие ФП при синдроме короткого интервала QT связывают с укорочением эффективного рефрактерного периода в кардиомиоцитах предсердий [41]. Также описано сочетание катехоламинергической ЖТ, для которой характерно поражение рианодинных рецепторов кардиомиоцитов (RyR2), с пароксизмами ФП [42]. Авторы связывают развитие наджелудочковых тахикардий при этом заболевании с диффузным поражением RyR2 в миокарде не только желудочков, но и предсердий.

Таким образом, как причины ФП и ТП у детей имеют значение ВПС, КМП, заслуживают внимания воспалительные изменения и генетические мутации с поражением ионных каналов кардиомиоцитов. В отличие от взрослых, у существенной части (более 50%) больных в детском возрасте эти аритмии развиваются в отсутствие структурных изменений в миокарде и могут быть расценены как идиопатические.

По клиническому течению выделяют пароксизмальную форму ФП и ТП со спонтанно прекращающимися эпизодами длительностью не более 7 дней (чаще не более 24 часов), устойчи-

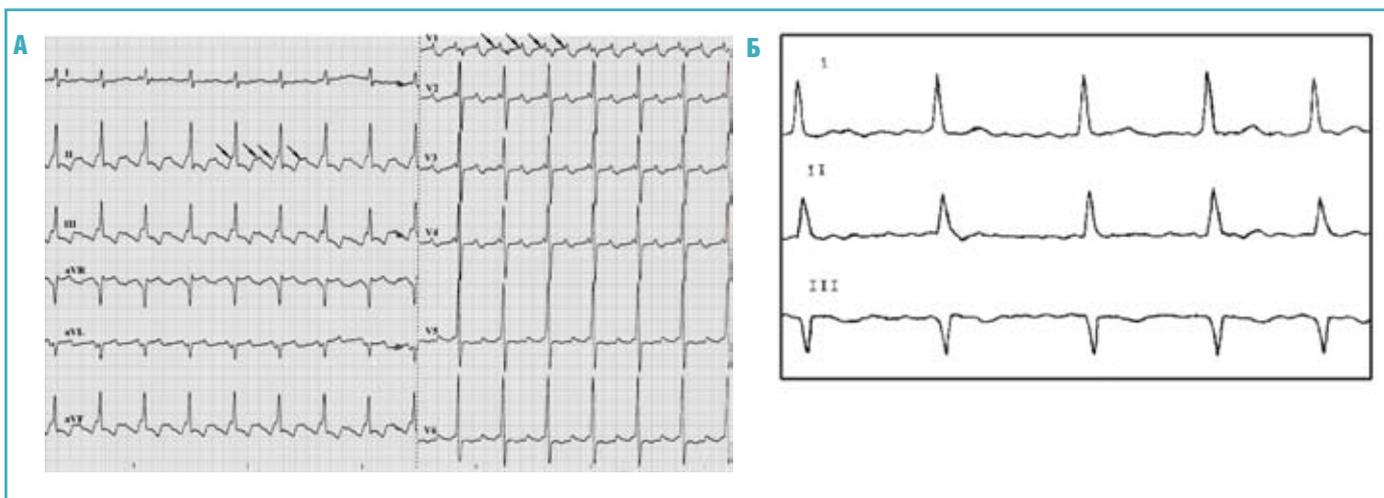


Рис. 2. А) Постоянная форма трепетания предсердий у ребенка 6 мес. Частота сокращения желудочков 150 в мин. Волны трепетания (F) регистрируются с частотой 300 в мин (отмечены стрелкой). Б) Постоянная форма фибрилляции предсердий у ребенка 10 лет. Регистрируются нерегулярные f-волны, различные по морфологии и амплитуде, с частотой до 600 в минуту. Ритм желудочков нерегулярный с частотой 130–90 в минуту

чивую — персистирующую и постоянную формы [12]. Как пароксизмальная, так и персистирующая формы могут быть рецидивирующими, а впоследствии переходить в постоянную форму ФП. В отличие от взрослых, в большинстве случаев у детей редко диагностируется пароксизмальная форма, а постоянная форма ФП встречается в 64% случаев [43]. Согласно нашим наблюдениям, пароксизмальная форма имела место у 18% детей с ТП и 23% — с ФП, в то время как постоянная форма регистрировалась у 71% детей с ТП и 67% — с ФП (рис. 2 А, Б). Более чем в 50% случаев ФП и ТП сочетаются с другими видами нарушений ритма, наиболее часто с нарушением функции синусового узла и эктопической предсердной тахикардией. В ряде случаев у одного и того же ребенка отмечается сочетание ТП и ФП, при этом, как правило, имеет место непрерывно-рецидивирующий характер аритмии. По мнению G. Mainzer с соавт. детям менее свойственна трансформация фокусной предсердной тахикардии в ФП в связи с меньшей распространенностью миокардиального фиброза, меньшей дисперсией рефрактерности в предсердиях и сравнительно небольшим объемом самих предсердий [35].

Электрофизиологические механизмы развития аритмий у детей не отличаются от таковых у взрослых [44]. Экспериментально и клинически доказана возможность существования следующих основных механизмов аритмогенеза: циркуляции волны возбуждения по миокарду предсердий, или макрореентри; триггерные зоны,

генерирующие импульсы высокой частоты одновременно в нескольких зонах миокарда предсердий; задержанная деполяризация миокарда предсердий и роторный механизм [28, 45, 46]. ТП реализуется путем реципрокной циркуляции электрического импульса вокруг рубцово-измененных участков миокарда или крупных анатомических отверстий в предсердиях (макрореентри) [46]. При ФП могут иметь место все перечисленные механизмы аритмогенеза [28]. Циркуляция возбуждения чаще происходит в зонах пересечения и резкого изменения хода волокон кардиомиоцитов — вокруг анатомических структур, в частности устьев легочных и полых вен и фиброзных колец атрио-вентрикулярных клапанов [47]. Для реализации ТП и ФП по механизму макрореентри необходим достаточно большой объем предсердий, что объясняет низкую распространенность данных нарушений ритма у детей раннего возраста [34]. Субстратом для ФП служит электрическая неоднородность миокарда предсердий, причинами которой могут быть ремоделирование/растяжение, воспаление или фиброзное изменение миокарда [48]. Предполагается, что электрофизиологически ФП поддерживается по роторному механизму [49]. Сверхчастое возбуждение кардиомиоцитов предсердий вызывает их электрическое ремоделирование (укорочение эффективного рефрактерного периода и длины цикла мерцания), что способствует персистированию ФП [50]. Следует отметить, что исчерпывающего понимания механизмов развития ФП до сегодняшнего дня нет,

что отчасти объясняет недостаточную эффективность лечения данной аритмии.

Среди других патофизиологических механизмов, для которых подтверждена связь с развитием специфических для этих видов аритмий электрофизиологических нарушений, увеличение скорости внутрисердечного проведения импульса под влиянием предсердного натрийуретического пептида, что создает условия для развития реципрокных предсердных аритмий, в том числе ФП и ТП [51]. К развитию ФП предрасполагает ремоделирование предсердий с их растяжением вследствие повышения внутрисердечного давления, что характерно для больных с частыми приступами реципрокной атрио-вентрикулярной тахикардии. Показано, что степень повышения давления прямо коррелирует со скоростью ретроградного проведения по дополнительному предсердно-желудочковому соединению (ДПЖС) [30, 52]. Большое значение в возникновении и поддержании ФП также придается нарушению функции синусового узла (синдромом слабой синусовой узла). При нарушении нормального ритмовождения происходит компенсаторная активация эктопических источников ритма (развивается синдром брадикардии) [3, 53]. В свою очередь, ремоделирование кардиомиоцитов синоатриальной области при персистирующей ФП приводит к усугублению дисфункции синусового узла [50], что повышает значение данного патофизиологического механизма этой аритмии. Согласно нашим наблюдениям, нарушение функции

синусового узла имело место у 26% детей с мерцательной аритмией.

Немаловажным фактором персистенции ФП являются нарушения вегетативной регуляции сердечной деятельности [54, 55]. Вегетативные кризы (симптоадреналовые и вагоинсулярные) могут служить провоцирующими факторами для пароксизмов ФП [54]. Экспериментальными исследованиями установлено, что в устьях легочных вен имеются не только волокна рабочего миокарда, но и клетки, обладающие пейсмейкерной активностью [56]. Как и область синусового узла, эти клетки хорошо иннервированы — окружены ганглионарными сплетениями и благодаря этому высокочувствительны к изменениям вегетативного тонуса [57]. Парасимпатическая активация приводит к укорочению эффективного рефрактерного периода в миокарде предсердий, что создает условия запуска ФП при экстрасистолии [58]. Одновременное воздействие симпатических стимулов вызывает выход кальция из саркоплазматического депо, раннюю деполяризацию, которая приводит к экстрасистолии [59]. Холинергический (вагозависимый) характер пароксизмов ФП характерен в большей степени для больных без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и нередко наблюдается у детей, а адренергический — для пациентов со структурными заболеваниями сердца, в том числе с инцизионными аритмиями [60]. У взрослых больных с постоянной формой ФП нередко отмечается гиперсимпатикотония [61].

Многие авторы отмечают достаточно высокую частоту развития ФП у пациентов с гипертиреозом — в 10–15% случаев [62, 63]. В детском возрасте гипертиреоз реже осложняется развитием этой аритмии, однако такие случаи описаны [64]. Наиболее прогностически значимым фактором риска ФП при данном заболевании является снижение сывороточного уровня тиреотропина. Гормоны щитовидной железы изменяют электрофизиологические свойства кардиомиоцитов предсердий, укорачивая их эффективный рефрактерный период и повышая уровень автоматизма пейсмейкерных клеток, в том числе в эктопических очагах [65]. Они оказывают непосредственное действие на ядерные рецепторы клеток, повышают уровень синтеза белков кардиомиоцитов, таких как тяжелая альфа-цепь миозина, кальциевая АТФаза, калиевые и натриевые каналы, а также

бета-адренорецепторы. Таким образом, повышается чувствительность миокарда к симпатической стимуляции, что в совокупности с повышением триггерной активности при гипертиреозе создает условия для развития и поддержания ФП.

Фибрилляция предсердий описана у детей, перенесших хирургические вмешательства на заднем средостении (коррекция пороков развития пищевода, удаление опухолей) [35]. При этом пусковым патофизиологическим механизмом служит резкое изменение внутригрудного давления и давления на предсердия при выполнении торакотомии или травма симпатического ствола, приводящая к нарушению вегетативной регуляции сердечного ритма [66].

Клинические проявления ФП и ТП у детей обусловлены в первую очередь высокой частотой сердечных сокращений (ЧСС) и нарушением физиологического соотношения предсердно-желудочковых сокращений, что сопровождается сердцебиениями, артериальной гипотонией, миокардиальной дисфункцией. При ФП систола предсердий отсутствует, а при ТП является функционально неэффективной, в связи с чем уменьшается наполнение желудочков. Дополнительно высокая частота проведения импульсов на желудочки приводит к нарушению гемодинамики вследствие резкого укорочения фазы диастолического расслабления желудочков и снижения минутного объема сердца [67]. Пароксизмальные формы у детей старшего возраста, как правило, протекают с выраженной клинической симптоматикой: ощущение учащенного сердцебиения, симптомы сердечной недостаточности, кардиалгии, пресинкопальные и синкопальные состояния. К последним приводит не только обусловленная тахикардией артериальная гипотензия, но и посттахикардитические остановки синусового узла, предшествующие восстановлению синусового ритма. У новорожденных и детей младшего возраста быстрее развиваются симптомы сердечной недостаточности; характерно беспокойство ребенка, возможен отказ от еды, рвота. Для детей характерна выраженная вегетативная окраска приступов, проявления которой также зависят от возраста пациентов. У детей младшего возраста отмечают изменение цвета кожных покровов, повышенное потоотделение, повышенные частоты дыхания, резкая слабость.

У детей старшего возраста клиническая картина приступа не отличается от таковой у взрослых. При постоянной форме ФП и ТП уменьшение сердечного выброса в связи с отсутствием эффективной систолы предсердий у детей старшего возраста нередко сопровождается повышенной утомляемостью, снижением толерантности к физическим нагрузкам. Именно эти жалобы могут послужить причиной обращения больного или его родителей к специалисту. Для постоянной и персистирующей ФП также характерно ощущение неритмичности сердцебиений, что влияет на развитие у ребенка повышенной тревожности [68]. Исследованиями Ricci S. и Drago F. с соавт. показано, что длительное персистирование ФП и ТП с высокой частотой проведения на желудочки у детей может вызвать снижение сократительной способности миокарда (аритмогенную кардиомиопатию) [1, 3]. При персистирующей и постоянной формах ФП и ТП клинические проявления аритмии у детей зависят, в первую очередь, от частоты проведения импульсов на желудочки. При частоте сокращений желудочков, близкой к возрастной норме, аритмия в детском возрасте практически не ощущается или протекает малосимптомно. Она не приводит к развитию недостаточности кровообращения и редко сопровождается аритмогенной дисфункцией миокарда. Необходимо принимать во внимание, что для детей, особенно раннего возраста, в норме характерны относительно высокие значения ЧСС. Так, у детей первого года жизни по данным ЭКГ-скрининга 95 перцентиль нормальных значений ЧСС составляет 170 уд./мин [16]. Как следствие — дети практически не ощущают наджелудочковые тахикардии с ЧСС, близкой к возрастной норме [69]. В совокупности с тем, что дети адекватно формализуют симптомы с возраста 5–6 лет, клиническая картина нарушения ритма у новорожденных, в том числе при пароксизмальных нарушениях ритма с частотой проведения на желудочки до 160–180 в мин, а у детей раннего возраста — до 140 в мин, с высокой вероятностью будет стертой.

Для диагностики фетальных тахикардий информативна эхокардиография, которая позволяет оценить ЧСС, вид аритмии и признаки сердечной недостаточности (водянки плода), выявить структурные заболевания сердца как возможную причину арит-

мии. Эти данные учитываются при принятии решения о методе и сроках родоразрешения, выборе антиаритмической терапии в ante- или постнатальном периоде. Учитывая непредсказуемость ответа на антиаритмическую терапию, ведение детей с фетальными аритмиями остается сложной клинической задачей [70]. Диагностика ТП и ФП в постнатальном периоде не отличается от таковой у взрослых. Необходимо отметить значение метода длительного ЭКГ-мониторирования в выявлении эпизодов мерцательной аритмии у детей из групп риска (оперированные больные с ВПС, дети с КМП, опухолями сердца, предсердными тахикардиями, феноменом и синдромом ВПУ, синдромом короткого интервала QT, катехоламинергической ЖТ), в том числе у детей с синкопальными состояниями и приступами сердцебиений неясной этиологии.

Имеются данные, свидетельствующие о доброкачественном течении ТП у новорожденных и детей первого года жизни со структурно нормальным сердцем: медикаментозное восстановление синусового ритма происходит быстро, и в дальнейшем ТП не рецидивирует, поэтому длительная антиаритмическая терапия не требуется [35]. При ТП у плода описаны случаи спонтанного восстановления синусового ритма после родов, поэтому по мнению Krapp M. [34] и Ortega J. [71] в отношении ТП у новорожденных оправдана выжидательная тактика ведения в течение нескольких часов. В целом, по сравнению со взрослыми, у пациентов детского возраста клиническая картина заболевания менее выражена и нарушения ритма могут длительно протекать бессимптомно [10]. В то же время риск осложнений фибрилляции и трепетания предсердий (тромбоэмболия, внезапная смерть) при этом остается высоким, особенно у детей со структурными поражениями сердца [1, 2]. Это диктует необходимость разработки эффективных методов лечения, в том числе при бессимптомных формах мерцательной аритмии.

Арсенал методов медикаментозного и интервенционного лечения ФП и ТП для детей и взрослых принципиально одинаков. Однако существуют особенности в выборе тактики лечения для пациентов детского возраста. Учитывая достаточно частую ассоциацию ФП у детей и подростков с другими нарушениями ритма сердца и заболеваниями миокарда, по мнению ряда

авторов в первую очередь необходимо воздействовать на возможные триггерные факторы [5, 72, 73].

Для контроля ЧСС и восстановления синусового ритма у детей применяются дигоксин (противопоказан у больных с функционирующими ДПЖС), амиодарон и соталол [74]. В ряде случаев обсуждается целесообразность назначения бета-блокаторов. A. Vagros с соавт. и M. Krapp с соавт. отмечают невысокую (до 17%) частоту рецидивов ТП после восстановления синусового ритма у детей [34, 75]. На тактику ведения детей с ФП влияет наличие ДПЖС, создающих условия для развития жизнеугрожающих аритмий. Короткий рефрактерный период ДПЖС и наличие множественных дополнительных проводящих путей являются факторами риска внезапной аритмической смерти [9, 20, 52]. Согласно исследованиям V. Santinelli и соавт., у 10% детей с феноменом ВПУ развиваются эпизоды ФП с проведением по ДПЖС, которые более чем в половине случаев переходят в фибрилляцию желудочков [72]. Таким пациентам необходимо интервенционное лечение — абляция ДПЖС для устранения возможности сверхчастого проведения импульса на желудочки [9, 20, 76]. Терапию антиаритмическими препаратами получали 68% детей, наблюдавшихся в нашей клинике. Полное длительное восстановление ритма имело место у 1/3 из этих детей, а наиболее эффективным в плане поддержания синусового ритма оказался соталол. Коррекция гормональных и нейровегетативных нарушений, например повышенных вагусных влияний на сердечный ритм, является дополнительным терапевтическим ресурсом, способным повлиять на течение ФП и ТП. Так, у пациентов с тиреотоксикозом при достижении эутиреоза в 2/3 случаев синусовый ритм восстанавливается без применения антиаритмической терапии [62, 64].

У детей с постоянной формой ФП актуальна электрическая кардиоверсия. Предполагают, что при интервенционном лечении ФП у подростков могут быть эффективными более щадящие вмешательства, чем у взрослых пациентов, — абляция только триггерных зон без обширного воздействия на миокард предсердий. M. Strieper с соавт. сообщают об успешном предотвращении рецидивов пароксизмальной ФП методом абляции фокусной предсердной тахикардии, служив-

шей пусковым механизмом ФП, у трех из четырех наблюдаемых ими подростков [73]. Осторожное отношение к изоляции легочных вен для лечения ФП у детей связано с риском развития стеноза вследствие циркулярных радиочастотных аппликаций. Однако частота данного осложнения не изучена. Для минимизации повреждения миокарда у детей возможно применение метода криоабляции. Детям с ТП может быть рекомендована радиочастотная катетерная абляция каватрикуспидального истмуса или критических зон петель тахикардии. При выявлении симптомов синдрома слабости синусового узла у детей с ФП и ТП, в том числе после проведенного интервенционного лечения, может потребоваться имплантация электрокардиостимулятора. По мнению S. Pizzale устранение реципрокных предсердных тахикардий, в том числе ТП и ФП, жизненно необходимо детям и лицам молодого возраста с катехоламинергической ЖТ, так как у них наджелудочковые тахиаритмии служат триггерным фактором жизнеугрожающей ЖТ [77]. У таких пациентов изоляция легочных вен позволяет не только предотвратить развитие ФП, но и снизить чувствительность миокарда к катехоламинам, поскольку происходит повреждение симпатических нервных окончаний, расположенных вокруг устьев легочных вен [25]. Наиболее резистентными к антиаритмической и электроимпульсной терапии являются инцизионные аритмии у детей после коррекции сложных ВПС [7, 19, 78]. К персистенции ФП и ТП в этих случаях predisполагают наличие множественных рубцов в миокарде предсердий, растяжение предсердий и увеличение давления в них [71]. При ТП у плода и новорожденного с ВПС и опухолью сердца ответ на антиаритмическую и электроимпульсную терапию вариабелен [75]. Следует отметить, что нередко эффективным в плане контроля ЧСС или в качестве противорецидивной терапии оказывается комбинированное применение интервенционных и медикаментозных методов лечения.

Таким образом, причины развития мерцательной аритмии у взрослых и детей различны. Если у взрослых пациентов циркуляция электрического импульса по предсердиям происходит преимущественно вокруг рубцово-измененных, ишемизированных участков миокарда, то у детей субстратом аритмии служат структур-

ные изменения миокарда предсердий при ВПС, КМП, послеоперационные рубцы и участки дополнительных проводящих путей. Как причина ФП и ТП у детей заслуживают внимания также воспалительные изменения и генетические мутации с поражением ионных каналов кардиомиоцитов. Более чем в половине случаев мерцательная аритмия выявляется у детей без структурных аномалий сердца. На развитие и поддержание ФП и ТП влияют вегетативные и гормональные нарушения. В детском возрасте как при ФП, так и при ТП преобладает постоянная форма аритмии. В отличие от взрослых, детям свойственно малосимптомное течение этих нарушений сердечного ритма. Фактором риска развития фибрилляции желудочков при ФП является наличие быстрых дополнительных проводящих путей — аномалии, широко распространенной в детском и молодом возрасте. Наряду с вероятностью благоприятного прогноза у детей первого года жизни без органической патологии сердца, у детей более старшего возраста мерцательная аритмия склонна к хроническому течению, ассоциируется с нарушениями гемодинамики и риском развития жизнеопасных осложнений. Вариабельность клинико-электрофизиологических вариантов аритмии наряду с малым числом исследований и опубликованных клинических наблюдений не позволяют сделать однозначных заключений о тактике лечения. Сочетанное применение антиаритмических препаратов и интервенционных методов представляется наиболее эффективным. Коррекция выявленных вегетативных и гормональных нарушений является дополнительным ресурсом терапии. ■

Литература

- Ricci S. Embolism from the heart in the young patient: a short review // *Neurol Sci*. 2003, May; 24, Suppl 1: S13–14.
- Losay J., Touchot-Kone A., Lambert V. Congenital cardiopathy: indications for anticoagulant treatment // *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2005, May; 98 (5): 566–570.
- Drago F., Silvetti M.S., Grutter G., De Santis A. Long term management of atrial arrhythmias in young patients with sick sinus syndrome undergoing early operation to correct congenital heart disease // *Europace*. 2006, Jul; 8 (7): 488–494.
- Bar-Cohen Y., Silka M.J. Sudden cardiac death in pediatrics // *Curr Opin Pediatr*. 2008, Oct; 20 (5): 517–521.
- Nanthakumar K., Lau Y.R., Plumb V.J., Epstein A.E., Kay G.N. Electrophysiological findings in adolescents with atrial fibrillation who have structurally normal hearts // *Circulation*. 2004, Jul 13; 110 (2): 117–123. Epub 2004, Jun 14.
- Stulak J.M., Dearani J.A., Puga F.J., Zehr K.J., Schaff H.V., Danielson G.K. Right-sided Maze procedure for atrial tachyarrhythmias in congenital heart disease // *Ann Thorac Surg*. 2006, May; 81 (5): 1780–1784; discussion 1784–1785.
- Papagiannis J., Maounis T., Laskari C., Theodorakis G.N., Rammos S. Ablation of atrial tachycardias with radiofrequency current after surgical repair of complex congenital heart defects // *Hellenic J Cardiol*. 2007, Sep-Oct; 48 (5): 268–277.
- Damjanovic M.R., Dordevic-Radojkovic D., Perisic Z., Apostolovic S., Koracevic G., Pavlovic M., Tomasevic M., Jankovic R. Ebstein's anomaly as a cause of paroxysmal atrial fibrillation // *Vojnosanit Pregl*. 2008, Nov; 65 (11): 847–850.
- Harahsheh A., Du W., Singh H., Karpawich P.P. Risk factors for atrioventricular tachycardia degenerating to atrial flutter/fibrillation in the young with Wolff-Parkinson-White // *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008, Oct; 31 (10): 1307–1312.
- Di Rocco J.R., Doring A., Morelli P.J., Heyden M., Biancanello T.A. Atrial fibrillation in healthy adolescents after highly caffeinated beverage consumption: two case reports // *J Med Case Reports*. 2011.
- Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y., Schotten U., Savelieva I., Ernst S., Van Gelder I.C., Al-Attar N., Hindricks G., Prendergast B., Heidbuchel H., Alfieri O., Angelini A., Atar D., Colonna P., De Caterina R., De Sutter J., Goette A., Gorenek B., Heldal M., Hohloser S.H., Kolh P., Le Heuzey J.Y., Ponikowski P., Rutten F.H. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur Heart J*. 2010, Oct; 31 (19): 2369–2429. Epub 2010, Aug 29.
- Fuster V., Ryden L.E., Cannom D.S., Crijns H.J., Curtis A.B., Ellenbogen K.A., Halperin J.L., Kay G.N., Le Heuzey J.Y., Lowe J.E., Olsson S.B., Prystowsky E.N., Tamargo J.L., Wann L.S. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Updates Incorporated Into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society // *J Am Coll Cardiol*. 2011, Mar 15; 57 (11): e101–198.
- Verma A., Macle L., Cox J., Skanes A.C. CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: catheter ablation for atrial fibrillation/atrial flutter // *Can J Cardiol*. 2011, Jan-Feb; 27 (1): 60–66.
- Bonhorst D., Mendes M., de Sousa J., Primo J., Adragao P., Andrade S., De Macedo A.M. Epidemiology of atrial fibrillation // *Rev Port Cardiol*. 2010, Jul-Aug; 29 (7–8): 1207–1217.
- Heemstra H.E., Nieuwlaar R., Meijboom M., Crijns H.J. The burden of atrial fibrillation in the Netherlands // *Neth Heart J*. 2011, Jul 15.
- Нормативные параметры ЭКГ у детей и подростков. Ассоциация детских кардиологов России. Под ред.: Школьников М.А., Миклашевич И.М., Калинин Л.А. М., 2010. 232 с.
- Greason K.L., Dearani J.A., Theodoro D.A., Porter C.B., Warnes C.A., Danielson G.K. Surgical management of atrial tachyarrhythmias associated with congenital cardiac anomalies: Mayo Clinic experience // *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2003; 6: 59–71.
- Townsend S.N. Arrhythmias in adults with congenital heart disease // *Arch Cardiol Mex*. 2007, Apr-Jun; 77, Suppl 2: S2–47, S2–50.
- Mitchell L.B. CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: prevention and treatment of atrial fibrillation following cardiac surgery // *Can J Cardiol*. 2011, Jan-Feb; 27 (1): 91–97.
- Chiale P.A., Albino E., Garro H.A., Selva H., Levi R.J., Sanchez R.A., Elizari M.V., Alvarez C.B. Supernormal conduction in the anomalous bundles of the Wolff-Parkinson-White syndrome: an overlooked electrophysiologic property with potential clinical implications // *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2007, Sep; 12 (3): 181–191.
- Термососов С.А., Школьников М.А. Современные методы интервенционного лечения наджелудочковых тахикардий у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2005, № 2., с. 26–34.
- Finsterer J., Stollberger C. Atrial fibrillation/flutter in myopathies // *Int J Cardiol*. 2008, Aug 29; 128 (3): 304–310. Epub 2008, Mar 17.
- Hsu D.T. Cardiac manifestations of neuromuscular disorders in children // *Paediatr Respir Rev*. 2010, Mar; 11 (1): 35–38. Epub 2009, Nov 18.
- Maury P., Extramiana F., Sbragia P., Giustetto C., Schimpf R., Duparc A., Wolpert C., Denjoy I., Delay M., Borggrefe M., Gaita F. Short QT syndrome. Update on a recent entity // *Arch Cardiovasc Dis*. 2008, Nov-Dec; 101 (11–12): 779–786. Epub 2008, Nov 18.
- Sumitomo N., Nakamura T., Fukuhara J., Nakai T., Watanabe I., Mugishima H., Hiraoka M. Clinical effectiveness of pulmonary vein isolation for arrhythmic events in a patient with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia // *Heart Vessels*. 2010, Sep; 25 (5): 448–452. Epub 2010, Jul 31.

За остальным списком литературы обращайтесь в редакцию.

Патогенетическое обоснование терапии метаболических нарушений у женщин на фоне дефицита эстрогенов

Л. В. Коваленко, доктор медицинских наук, профессор

Л. Д. Белоцерковцева, доктор медицинских наук, профессор

Е. В. Корнеева, кандидат медицинских наук, доцент

Сургутский государственный университет ХМАО-Югры, Сургут

Ключевые слова: метаболический синдром, эстрогены, гиперхолестеринемия, инсулинорезистентность, сахарный диабет, индекс массы тела, физическая нагрузка, заместительная гормональная терапия, антигипертензивные препараты.

Процесс старения организма генетически детерминирован, но точные пусковые механизмы остаются неясными. Причиной снижения функции яичников в пременопаузе является уменьшение количества рецепторов к гонадотропным гормонам. Возрастная инволюция приводит к уменьшению овариального стероидогенеза: снижается секреция эстрадиола, подавляется продукция эстрогена, андростендиона и тестостерона. В постменопаузе основным источником эстрогенов является эстрон с низкой биологической активностью в результате конверсии андростендиона. Прогестерон у женщин в постменопаузе имеет надпочечниковый генез. В последние годы отмечается рост гинекологических и экстрагенитальных заболеваний, приводящих к раннему выключению функции яичников [2, 6]. Резко и рано наступающий дефицит половых гормонов приводит к дезадаптации в нейроэндокринной системе женщины [1, 14]. Одномоментное выключение функции яичников из единой функциональной системы является для организма сильнейшим биологическим стрессом, который реализуется в виде комплекса растянутых во времени реакций, носящих характер «экстренного торможения» и формирующих полиморфную клиническую картину «биологического дистресс-синдрома» [10]. Не менее чем у 25% женщин в результате удаления яичников менопауза наступает раньше времени. В ответ на выключение или

резкое снижение эндокринной активности яичников, в тщетной попытке восстановить гормональное равновесие, в гипофизе увеличивается выброс гонадотропинов. Необходимость поддержания гипоталамических и экстрагипоталамических структур в перманентно активном состоянии приводит к развитию вазомоторных и других вегетативно-невротических нарушений, а также обуславливает вовлечение в патологический процесс лимбических структур мозга [14]. Это способствует развитию психоэмоциональных расстройств и последовательному возбуждению активности периферических эндокринных желез, создающему предпосылки к формированию метаболических нарушений и увеличению темпов старения организма [15]. Частота встречаемости компонентов метаболического синдрома у женщин после овариэктомии составляет: дислиппротеидемия — 43%, общее ожирение — 35%, абдоминальное ожирение — 18%, артериальная гипертензия (АГ) — 31%, гипергликемия — 21%, гипертриглицеридемия — 24%, сочетание всех компонентов — 3,7% [4, 7].

Основной целью лечения пациента с метаболическим синдромом является снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета (СД) 2-го типа. Метаболический синдром является обратимым состоянием — то есть при соответствующей терапии можно добиться исчезновения либо, по крайней мере, уменьшения выраженности основных его проявлений. Пациенткам с метаболическим синдромом требуется комплексное лечебное воздействие, целью которого является уменьшение выраженности инсулино-

резистентности как основы патогенеза синдрома, а также коррекция отдельных компонентов при наличии показаний [16, 17]. Основные терапевтические цели направлены на: коррекцию массы тела; воздействие на инсулинорезистентность; нормализацию уровня артериального давления (АД); восстановление углеводного и жирового обмена [8, 9].

Мероприятия, проводимые в отношении коррекции метаболических нарушений, делятся на медикаментозные и немедикаментозные.

К немедикаментозным методам коррекции относятся: диетотерапия; физическая нагрузка; отказ от курения.

Диетотерапия является одним из важнейших звеньев профилактики и лечения метаболического синдрома. При этом лечение должно быть направлено не только на оптимальную компенсацию имеющихся метаболических нарушений, но и, в первую очередь, на снижение инсулинорезистентности. Диеты, применяемые у больных с метаболическим синдромом с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2-го типа, основаны на общих принципах диетотерапии:

1. Общее снижение калорийности рациона до около 1700 ккал/сут. Данная величина является усредненной; для индивидуального расчета желательной калорийности питания следует рассчитать суточную потребность в энергии, а затем вычесть из полученной величины 300–600 ккал. Расчет исходной калорийности суточного рациона производится по формулам: для женщин 18–30 лет: $(0,0621 \times \text{вес (кг)} + 2,0357) \times 240$ (ккал), для женщин 31–60 лет: $(0,0342 \times \text{вес (кг)}$

Таблица 1

Метаболические эффекты используемых препаратов	
Группа препаратов	Метаболические эффекты
Препараты для коррекции нарушений углеводного обмена	
Бигуаниды (метформин)	Повышают печеночную и периферическую чувствительность к эндогенному инсулину, не влияя на его секрецию; снижают периферическую инсулинорезистентность; улучшают утилизацию глюкозы в печени, мышцах, жировой ткани; подавляют глюконеогенез в печени; тормозят всасывание глюкозы в тонком кишечнике
Препараты сульфонилмочевины (глибенкламид, гликлазид, глимепирид, глипизид)	Стимуляция бета-клеток поджелудочной железы, сопровождающейся мобилизацией и усилением выброса эндогенного инсулина. На мембране бета-клеток производные сульфонилмочевины связываются со специфическими рецепторами, ассоциированными с АТФ-зависимыми калиевыми каналами. Повышение концентрации ионов K^+ внутри клетки способствует деполяризации мембран, открытию потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов, увеличению внутриклеточного содержания ионов кальция. Результатом этого является высвобождение запасов инсулина из бета-клеток. Экстрапанкреатические эффекты состоят в увеличении чувствительности инсулинозависимых тканей к эндогенному инсулину и снижении образования глюкозы в печени, путем увеличения числа инсулиночувствительных рецепторов на клетках-мишенях, улучшения инсулинорецепторного взаимодействия. Стимулируют высвобождение соматостатина и тем самым подавляют секрецию глюкагона
Тиазолидиндионы (пиоглитазон, росиглитазон, циглитазон, энглитазон, троглитазон)	Повышают чувствительность тканей-мишеней (мышцы, жировая ткань, печень) к инсулину, понижают синтез липидов в мышечных и жировых клетках. Являются селективными агонистами ядерных рецепторов PPAR-гамма (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma), которые находятся в основных для действия инсулина «тканях-мишенях»: в жировой ткани, в скелетной мускулатуре и печени. Ядерные рецепторы PPAR-гамма регулируют транскрипцию инсулиноответственных генов, вовлеченных в контроль за продукцией, транспортом и утилизацией глюкозы. Кроме того, PPAR-гамма-чувствительные гены принимают участие в метаболизме жирных кислот. Снижают инсулинорезистентность периферических тканей и печени, увеличивают расход инсулинозависимой глюкозы и уменьшают выброс глюкозы из печени; снижают средние уровни триглицеридов (ТГ), увеличивают концентрацию липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и ХС; предотвращают гипергликемию натощак и после приема пищи, а также гликозилирование гемоглобина
Меглитиниды — прандиальные регуляторы (репаглинид, натеглинид)	Блокируют АТФ-зависимые калиевые каналы в мембранах функционально активных бета-клеток островкового аппарата поджелудочной железы, вызывают их деполяризацию и открытие кальциевых каналов, индуцируя тем самым инкретию инсулина
Ингибиторы альфа-глюкозидазы (акарбоза, миглитол)	Тормозят расщепление поли- и олигосахаридов, уменьшая образование и всасывание глюкозы в кишечнике и предупреждая тем самым развитие постпрандиальной гипергликемии
Инкретиномиметики	Гормоны, которые секретируются некоторыми типами клеток тонкого кишечника в ответ на прием пищи и стимулируют секрецию инсулина. Выделены два гормона — глюкагоноподобный полипептид (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП). К инкретиномиметикам относят две группы препаратов: вещества, имитирующие действие (ГПП-1) — аналоги ГПП-1 (эксенатид); вещества, пролонгирующие действие эндогенного ГПП-1 вследствие блокады дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) — фермента, разрушающего ГПП-1, — ингибиторы ДПП-4 (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин)
Группы препаратов для лечения ожирения	
Препараты периферического действия (аналог лептина — орлистат)	Оказывают тормозящее влияние на липазы желудочно-кишечного тракта, препятствуют расщеплению и последующему всасыванию пищевых жиров. На фоне терапии 30% ТГ пищи не перевариваются и не всасываются, что позволяет создать дополнительный дефицит калорий по сравнению с применением гипокалорийной диеты
Препараты центрального (серотонинергического) действия (сIBUTРАМИН)	Селективно тормозят обратный захват серотонина и норадреналина в синапсах ЦНС, усиливая чувство насыщения и стимулируя термogenesis. За счет активации серотонинергических систем уменьшают количество потребляемой пищи (усиливают и удлиняют чувство насыщения), снимают пищевую зависимость и способствуют нормализации пищевого поведения
Препараты, используемые для коррекции дислипидемии	
Статины	Ингибиторы бетагидроксибета-метилглутарил-КоА-редуктазы, направлены на блокирование синтеза ХС на уровне мевалоновой кислоты. За счет этого происходит нарушение синтеза желчных кислот, для которых ХС является субстратом. Дефицит ХС гепатоциты компенсируют за счет увеличения синтеза рецепторов для липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), тем самым увеличивая величину плазменного клиренса ЛПНП. Статины обеспечивают гипохолестеринемический эффект за счет усиления элиминации ЛПНП на 24–40% и уменьшения синтеза липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП)
Фибраты	Вызывают повышение активности липопротеиновой липазы, усиливают катаболизм ХС ЛПОНП без изменения скорости их синтеза и ускоряют переход ХС в ХС ЛПВП, повышая их уровень на 10–15%
Секвестранты желчных кислот (пробукол)	Обеспечивают связывание жирных кислот в просвете кишечника с предотвращением их реабсорбции, что приводит к усилению утилизации ХС печенью. Эти препараты чаще используются для коррекции изолированной гиперхолестеринемии (снижение на 20–30%)
Препараты на основе рыбьего жира (Максеп, Эйконол)	Показаны при дислипидемии V типа. Содержат в своем составе большое количество полиненасыщенных жирных кислот, применяется с целью снижения агрегации тромбоцитов за счет уменьшения содержания арахидоновой кислоты в фосфолипидах клеточных мембран
Препараты никотиновой кислоты (Ниапан, Ниацин)	Снижают уровень ХС, ТАГ на 20–50%, снижают скорость синтеза ХС ЛПОНП в ХС ЛПНП, увеличивая на 10–15% уровень ХС ЛПВП

+ 3,5377) × 240 (ккал), для женщин старше 60 лет: (0,0377 × вес (кг) + 2,7545) × 240 (ккал). Для учета физической нагрузки полученный показатель умножают на 1,0 при низкой физической активности; на 1,3 при умеренной; на 1,5 при высокой. Режим пита-

ния должен быть дробным, не менее четырех раз в день.

- Ограничение в рационе соли до 3–8 г/сут (в зависимости от АД).
- Снижение потребления продуктов, богатых холестерином (ХС). По рекомендациям ВОЗ, потребление ХС

при наличии гиперхолестеринемии не должно превышать 300 мг/сут.

- Достаточное потребление белка (около 80–90 г/сут, или 15–20% от общей калорийности рациона). На долю жиров должно приходиться не более 30% от общего числа кало-

Таблица 2

Метаболические эффекты антигипертензивных препаратов		
Препарат	Воздействие на углеводный обмен	Воздействие на липидный обмен
Диуретики • тиазидные • петлевые • калийсберегающие	Снижают чувствительность к инсулину, снижают толерантность к глюкозе	Повышают уровень общего ХС, ЛПНП, ТГ, нейтральны к ЛПВП
Бета-блокаторы • неселективные • селективные • с внутренней симпатической активностью (ВСА)	Снижают чувствительность к инсулину	Нейтральны к ТГ
Антагонисты кальция дигидропиридоновые • дилтиазем • верапамил • ингибиторы АПФ	Снижают чувствительность к глюкозе, нейтральны к толерантности к глюкозе	Нейтральны к общему ХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ
Антагонисты рецепторов ангиотензина	Нейтральны к инсулиновому обмену	Нейтральны к липидному обмену
Альфа-блокаторы	Нейтральны к инсулиновому обмену	Снижают уровень общего ХС, ЛПНП
Агонисты имидазолиновых рецепторов	Нейтральны к углеводному обмену	Нейтральны к липидному обмену

рий (10% — животные, 20% — растительные). Доля углеводов должна составлять 50% (для пациенток с СД 2-го типа расчет калорий проводится индивидуально).

- Увеличение содержания в рационе пищевых волокон (до 30–50 г/сут) и продуктов, богатых клетчаткой.
- Употребление омега-3 кислот в составе оливкового и рапсового масел (частично заменив подсолнечное и особенно сливочное). Оптимальная доля в общей калорийности рациона — 1–2%.
- Достаточное потребление витаминов и минералов.
- Ограничение потребления алкоголя (до 50 г/сут крепких напитков или 150 г — сухих вин).

Голодание, а также очень низкокалорийные диеты (ниже 1200 ккал/сут) не должны использоваться у больных с метаболическим синдромом, так как приводят к развитию ряда неблагоприятных последствий: гипогликемические состояния, плохая переносимость, увеличение веса после отмены диеты, усугубление стеатогепатита, при значительном снижении калорийности — увеличение инсулинорезистентности.

Учитывая, что неправильное пищевое поведение у пациентки с ожирением формируется в течение длительного времени, оптимальным считается снижение веса на 2–4 кг в месяц (или на 10% от исходного веса за 2–3 месяца). Ведение дневника питания, в котором пациентка регистрирует режим и каче-

ство пищи, помогает изменить пищевое поведение, а врачу оценить пищевые привычки и количество реально потребляемой пищи.

Увеличение физической активности является первым, самым простым и, возможно, самым эффективным методом воздействия на инсулинорезистентность. Показано, что регулярные физические нагрузки ведут к уменьшению инсулинорезистентности, даже если не сопровождаются снижением индекса массы тела (ИМТ), за счет увеличения утилизации глюкозы в мышечной ткани. Поглощение глюкозы мышцами сохраняется на более высоком уровне в течение 48 часов после физической нагрузки. В ряде исследований показано, что кардиопротективный эффект физической нагрузки развивается уже при выполнении физических упражнений по 30 мин 3–4 раза в неделю. Физическая нагрузка средней интенсивности (работа в саду, плавание, бег трусцой и т. д.) при регулярном использовании ведет к улучшению всех измененных на фоне метаболического синдрома лабораторных показателей, что, как правило, сопровождается уменьшением выраженности центрального ожирения. Наиболее безопасным, доступным и эффективным способом повысить физическую активность является ходьба, причем важен не темп ее, а пройденное расстояние. Рекомендуется 3–5 раз в неделю совершать пешие прогулки в темпе, позволяющим достичь частоты сердечных сокращений до 60–70% от максималь-

но допустимой для данной возрастной группы.

Значимость курения как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний трудно переоценить. В контексте метаболического синдрома важно, что курение провоцирует эндотелиальную дисфункцию, которая является важнейшим звеном его патогенеза. Многие исследования показали отрицательное влияние курения на чувствительность к инсулину. Курение способствует гиперинсулинемии, а также дислипидемии. Поэтому полный отказ от курения является одним из важнейших факторов немедикаментозного воздействия при метаболическом синдроме [6].

Медикаментозная терапия. Лекарственные препараты добавляются в случае неэффективности немедикаментозной терапии или для закрепления достигнутого результата. Показанием к применению медикаментозного лечения является наличие: ИМТ ≥ 30 кг/м² или ИМТ ≥ 27 кг/м² в сочетании с абдоминальным ожирением, наследственной предрасположенностью к СД 2-го типа и наличием факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (дислипидемия, АГ и СД 2-го типа). Различают препараты с преобладающим влиянием на липидный или углеводный обмен (табл. 1).

АГ при метаболическом синдроме является не только симптомом заболевания, но и одним из важнейших звеньев его патогенеза наряду с гиперинсулинемией. Особенности патогенеза АГ определяют показания и противопоказания к назначению тех или иных классов антигипертензивных препаратов или их отдельных представителей. При определении тактики терапии особое внимание следует уделять метаболическим эффектам различных классов антигипертензивных лекарственных средств (табл. 2). Течение АГ в этой категории больных отличается большей «рефрактерностью» к антигипертензивным препаратам и более ранним поражением органов-мишеней. Назначение монотерапии редко позволяет достичь желаемого результата. Поэтому в подавляющем большинстве случаев лечение следует начинать с комбинации препаратов.

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ)

Цель ЗГТ — частично заменить гормональную функцию яичников при дефиците половых гормонов, используя такие минимально-оптимальные дозы гормональных препаратов, которые реально

ПОДПИШИСЬ

НА ЖУРНАЛ

Лечащий Врач

И ЧИТАЙ БОЛЬШЕ!



КНИГА НА ВЫБОР В ПОДАРОК*

ПРИ ОФОРМЛЕНИИ ГОДОВОЙ ПОДПИСКИ

* Акция действительна до 31 декабря 2011

**ЖЕЛТУХИ И ГЕПАТОМЕГАЛИИ. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА: УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ**

Бокарев И.Н., Немчинов Е.Н.

Издательство: ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

В книге освещены вопросы дифференциального диагноза при синдроме желтухи и гепатомегалии неясного генеза. Систематизированно изложены сведения о заболеваниях и патологических состояниях, которые могут сопровождаться желтухой или увеличением печени. Рассмотрены современные лабораторные и инструментальные методы исследования, способствующие правильной и быстрой постановке нозологического диагноза у больных с желтухой и гепатомегалией, указаны типичные показания к их применению. Представлены алгоритмы диагностики желтух и гепатомегалий неясного генеза.

**ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ЭКГ. 10-ДНЕВНЫЙ КУРС**

Ферри Д.Р., Сыркин А.Л. (пер. с англ. под ред.)

Издательство: ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА, ГЭОТАР-Медиа

Книга представляет собой авторский 10-дневный обзорный курс, для которого характерны уникальный последовательный подход, понятные векторные схемы и типичные ЭКГ, позволяющие освоить приемы и тонкости навыков по их интерпретации в клинике. В книгу включены последние практические рекомендации Американской коллегии кардиологов. Издание содержит информацию по всем основным разделам — от нарушения проводимости до механизмов аритмий и особенностей работы электрокардиостимуляторов.

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ «ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ»*

СТОИМОСТЬ ПОДПИСКИ

6 номеров

для получения по почте (РФ) - 561 руб.

11 номеров

для получения по почте (РФ) - 1028,50 руб.

В стоимость входят 10% НДС. Журналы доставляются с месяца, следующего за месяцем оплаты. Подписка производится с любого месяца текущего полугодия. Цены действительны до 30 ноября 2011 г.

Банковские реквизиты:
ЗАО "Издательство "Открытые системы"
ИНН 7706128372,
р/с 40702810438170101424
в Московском банке
ОАО "Сбербанк России", г. Москва
к/с 30101810400000000225,
БИК 044525225, КПП 771001001
ОКОНХ 87100, ОКПО 45880530

Оплата производится в рублях.
Назначение платежа «Подписка на журнал
«Лечащий Врач», в том числе 10% НДС»

По вопросам подписки обращаться:
тел.: (495) 725-47-85
e-mail: xpress@osp.ru
http://www.lvrach.ru

Пожалуйста, заполните отрезную карточку и вышлете ее вместе с копиями сертификата подписчика (если Вы владелец сертификата) и документа об оплате (копию квитанции почтового перевода или платежное поручение с отметкой банка) по факсу: 253-92-04/05 с пометкой "МАРКЕТИНГ", по адресу: Россия, 123056, Москва, Электронный пер., д.8, стр.3, издательство "Открытые системы", "МАРКЕТИНГ" или по e-mail: SAFRONOV@OSP.RU

ОТРЕЗНАЯ КАРТОЧКА ЛВ № 07 / 10

Пожалуйста, заполните печатными буквами:

Ф. И. О. _____
полностьюАдрес _____
страна, индекс, нас.
пункт, область, улица,
дом/корп./кв.

Место работы _____

Должность _____

Специальность _____

Телефон _____

Оплаченная сумма _____

Прошу оформить подписку на журнал «Лечащий Врач»

улучшили бы общее состояние больных, обеспечили бы профилактику поздних обменных нарушений и не сопровождались бы побочными эффектами эстрогенов и прогестагенов, особенно в эндометрии и молочных железах [5, 12]. Антиатерогенное действие эстрогенов опосредовано метаболическими механизмами: замедление отложения липидов в стенке артерий, торможение окисления ХС ЛПНП, ускорение опосредованного через рецепторы распада ЛПНП, активация синтеза апо-АI в печени, снижение высвобождения неэстерифицированных жирных кислот в кровоток, снижение уровня фибриногена, фактора VII и ИАП-I в сыворотке крови, повышение чувствительности к инсулину, повышение элиминации инсулина, повышение секреции инсулина поджелудочной железой, повышение фибринолитической активности [13].

Существует два основных метода введения натуральных эстрогенов — пероральный и парентеральный. Перорально назначенные натуральные эстрогены в желудочно-кишечном тракте частично превращаются в эстрон, в печени подвергаются первичному метаболизму с образованием биологически неактивных сульфатных форм. Таким образом, для достижения физиологического уровня эстрогенов в органах-мишенях необходимо их назначение в супрафизиологических дозах. Парентерально введенные эстрогены достигают органов-мишеней, минуя их первичный метаболизм в печени и, соответственно, могут оказывать терапевтический эффект в меньших дозах. При парентеральном назначении эстрогенов используются различные пути введения. Системный эффект достигается при внутримышечном, вагинальном, чрескожном (в виде пластырей) и накожном (в виде мазей) введении. Гипергликемизирующий эффект эстрогенов является временным, зависит от дозы и длительности применения и не служит противопоказанием к их назначению при соответствующей коррекции углеводного обмена. Пероральное использование 17-бета-эстрадиола в дозе 2 мг в сутки не ухудшает углеводный обмен и не влияет на инсулинорезистентность даже при длительном применении (более 6 лет).

Гестагены, используемые в заместительной гормональной терапии, слабо влияют на положительные изменения в уровнях ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, снижают повышенное под влиянием эстрогенов содержание ХС ЛПВП, за исключением микронизированного прогестерона. Метаболические эффекты зависят

от типа прогестерона. В результате анализа влияния на метаболизм глюкозы и инсулина дидрогестерон и норэтистерона ацетат признаны практически нейтральными средствами; в то же время левоноргестрел и медроксипрогестерона ацетат способствуют развитию инсулинорезистентности.

Антиагрегантная терапия. У пациентов с метаболическим синдромом снижается активность фибринолитической системы, что связано с повышением концентрации и активности ингибитора тканевого активатора плазминогена I (ИАП-I). Как показали результаты ряда исследований, к повышению продукции ИАП-I приводят инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, ожирение, гипертриглицеридемия, ФНО-альфа и трансформирующий фактор роста бета, вырабатываемые адипоцитами висцеральной жировой ткани. Эти изменения определяют необходимость назначения антиагрегантной терапии больным с метаболическим синдромом. Согласно рекомендациям ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома, пациентам необходимо назначать аспирин в низких дозах 75–100 мг [11].

Таким образом, своевременная диагностика метаболического синдрома у женщин с менопаузой позволяет идентифицировать категорию лиц с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний для последующего активного наблюдения и эффективного лечения. Сочетание компонентов метаболического синдрома даже при неполной манифестации проявлений означает высокий риск развития заболеваний, обусловленных атеросклеротическим процессом. В настоящее время женщинам на фоне дефицита эстрогенов рекомендуется использовать многокомпонентный подход к выявлению и лечению метаболического синдрома, позволяющий уменьшить ряд метаболических нарушений и снизить суммарный риск ишемической болезни сердца. ■

Литература

1. Аккер Л. В., Павлова А. П., Гальченко А. И. Клинические и метаболические последствия хирургической и естественной менопаузы и их гормональная коррекция // Росс. вестник акушера-гинеколога. 2007, т. 7, № 1, с. 46–51.
2. Александрова Н. В., Марченко Л. А., Гус А. И. и соавт. Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. М., 2006. С. 45–46.
3. Беляков Н. А., Сеидова Г. Б., Чубриева С. Ю. и др. Метаболический синдром у женщин. СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005. 440 с.

4. Вацук А. В. Хирургическое выключение функции яичников и риск развития ишемической болезни сердца: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2000. 30 с.
5. Геворкян М. А., Фаталиева К. З. Роль гормональной терапии в профилактике постменопаузального метаболического синдрома // Гинекология. 2009, № 4, с. 7–10.
6. Денисов А. Г., Новочадов В. В., Шеголев А. И., Калашишкова С. А. Профиль половых гормонов и морфологические изменения яичников при хроническом эндотоксикозе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2010, № 1, с. 104–108.
7. Евтушенко И. Д., Коломиец Л. А. Метаболические нарушения у женщин в состоянии постовариэктомии / М ат-лы III рег. науч. форума «Мать и дитя» (Саратов). М., 2009. С. 214.
8. Овсянникова Т. В. Инновационная терапия климактерических расстройств в постменопаузе // Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. 2009, № 2, с. 3–5.
9. Подзолков В. И., Никитина Т. И., Подзолкова Н. М., Брагина А. Е. Гистерэктомия как звено сердечно-сосудистого континуума // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010, № 3, с. 73–79.
10. Радзинский В. Е., Хамошина М. Б., Мельникова Г. Г. Современный подход к терапии и профилактике метаболических нарушений, связанных с хирургической менопаузой // Гинекология. 2009, № 6 (50), с. 21–27.
11. Рекомендации экспертов всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009, № 8 (6). Приложение 6.
12. Сеидова Г. Б. Менопаузальный метаболический синдром как основа ИБС у женщин // Эфферентная терапия. 2007, № 1, с. 49–53.
13. Сметник В. П., Кулаков В. И. Руководство по климактерию // МИА. 2001. С. 345–346, 368.
14. Харчилава О. М., Валева Л. А. Влияние хирургической овариэктомии на дофаминовые рецепторы сердца и мозга // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2008, № 4, с. 21–23.
15. Crosignani P., Alagna F. et al. Familial form of idiopathic premature and early menopause. Presented at the International Symposium of Ovarian Ageing, Brussels, Belgium // Abstract in International journal of Fertility and Womens's Medicine. 1998, vol. 43 (4), p. 200.
16. Rebecca C. Thurston, MaryFran R. Sowers, Kim Sutton-Tyrrell. Abdominal adiposity and hot flashes among midlife women // Menopause. 2009, v. 15, № 3, p. 429–434.
17. Ross R., Freeman J., Hudson R., Janssen I. Abdominal obesity, muscle composition, and insulin resistance in premenopausal women // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002, v. 87, № 11, p. 5044–5051.

Иберогаст – растительная альтернатива в лечении функциональных гастродуоденальных нарушений и синдрома раздраженного кишечника

Согласно статистическим данным в развитых странах диспептические расстройства являются причиной 4–5% всех обращений к врачам общего профиля. При этом около 60–65% диспептических расстройств приходится на долю функциональной диспепсии (ФД). Особый научный интерес к этой патологии обусловлен ее значительной распространенностью, существенным негативным влиянием на качество жизни пациентов, а также тяжелым экономическим бременем для общества — как по прямым затратам на медицинское обслуживание и лечение, так и непрямым, включающим компенсацию временной нетрудоспособности.

Под неязвенной ФД понимают комплекс функциональных расстройств, беспокоящих пациента на протяжении более 3 месяцев и включающих боли или чувство дискомфорта в эпигастральной области, ближе к срединной линии, связанные или не связанные с приемом пищи, тяжесть и раннее насыщение, чувство переполнения в эпигастрии после еды и другие диспепсические явления, при которых в процессе тщательного обследования у пациента не удается выявить органическое поражение верхнего отдела пищеварительного тракта.

Следует отметить, что ФД часто приходится дифференцировать с синдромом раздраженного кишечника (СРК) — заболеванием функциональной природы, проявляющимся болями в животе, проходящими после акта дефекации, метеоризмом, поносами, запорами или их чередованием с поносами, чувством неполного опорожнения кишечника, императивными позывами на дефекацию. При этом ФД часто сочетается с СРК, поскольку в патогенезе обоих заболеваний указанные нарушения двигательной функции пищеварительного тракта играют важную роль. В случае сохранения стойкого характера диспепсических явлений полезной может оказаться консультация психотерапевта с целью исключения депрессии и соматоформных нарушений. Кроме того, синдром ФД следует дифференцировать с такими функциональными нарушениями, как аэрофагия и функциональная рвота.

Учитывая все вышесказанное, неоспоримой является необходимость поиска эффективных и безопасных лекарственных средств для лечения пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что в лечении этой сложной категории пациентов эффективным может быть применение препаратов растительного происхождения (F. Cremonini, N. J. Talley, 2004; S. K. Hadley, S. M. Gaarder, 2005; J. P. Liu et al., 2006). Более того, некоторые специалисты считают, что фармакотерапию при ФД следует использовать лишь



при отсутствии эффекта от лечения безрецептурными лекарственными средствами или тяжелом характере симптомов заболевания (S. K. Hadley, S. M. Gaarder, 2005). Из лекарственных средств растительного происхождения большие надежды при лечении функциональных заболеваний ЖКТ связывают с использованием комбинированных препаратов, содержащих большое количество активных ингредиентов с различными точками приложения, то есть обладающих множественным действием (H. Wagner, 2006).

Концепции многоцелевой терапии, вполне обоснованной при лечении таких гетерогенных (полиэтиологических) заболеваний, как ФД и СРК, в полной мере соответствует немецкий лекарственный растительный препарат Иберогаст (G. Holtman et al., 2004; H. D. Allescher, 2006; W. Rosch et al., 2006; T. Wagner, H. Wagner, 2006; H. D. Allescher, H. Wagner, 2007). Многоцелевая терапия представляет собой новую рациональную концепцию, с помощью которой предпринимаются попытки целенаправленно (с учетом причин) осуществлять лечение болезней путем использования комбинации лекарственных растений. Благодаря опыту, накопленному в фитотерапии, очевидно, что использование соответствующей композиции растительных экстрактов может обеспечить гораздо более эффективное воздействие, чем прием отдельного лекарственного препарата. При этом благодаря малой дозировке отдельных компонентов смеси сокращается или полностью исключается развитие побочных действий.

Благодаря современным методам фармакологии и молекулярной биологии для каждого из девяти экстрактов, содержащихся в препарате Иберогаст, удалось доказать их неотъемлемый вклад в общее действие препарата. Согласно результатам сравнительных клинических исследований Иберогаст при лечении

желудочно-кишечного диспепсического синдрома в терапевтическом отношении эквивалентен синтетическим моносубстанциям метоклопрамиду и цизаприду, при этом обладая значительно лучшим профилем безопасности.

В состав Иберогаста входят следующие лекарственные экстракты: экстракт иберийки горькой, корней дягиля, цветков ромашки, плодов тмина, плодов расторопши, листьев Melissa, листьев мяты перечной, травы чистотела, корней солодки. Подобное сочетание обеспечивает комплексное действие, эффективное в клиническом отношении.

Эффективность и хорошая переносимость Иберогаста доказана в ходе клинических плацебо-контролируемых исследований.

Иберогаст принимают по 20 капель 3 раза в сутки с небольшим количеством воды перед или во время приема пищи.

Продолжительность курса лечения — 4 недели, при необходимости курс можно продлить.

Основные фармакологические свойства Иберогаста:

- специфически действует на моторику желудка: в проксимальных отделах (дно и тело желудка) препарат вызывает продолжительное и обратимое снижение тонуса, а в антральном отделе — значительно повышает фазовую активность и амплитуду сокращений, что помогает нормализовать как нарушенную аккомодацию, так и сниженную моторную активность или замедленное опорожнение желудка;
- снижает чувствительность ЖКТ (висцеральную гиперчувствительность), в результате чего пациент перестает испытывать неприятные и болезненные раздражения из верхних отделов ЖКТ, вызванные химическими (серотонин, брадикинин) или механическими (растяжение тощей кишки) раздражителями;
- взаимодействует с рецепторами энтеральной нервной системы, в результате чего косвенно влияет на патогенез ФД и СРК;
- обладает антиульцерогенным (гастропротективным) и антисекреторным действием;
- повышает секрецию хлоридов в кишечнике, что приводит к повышению кишечной секреции, тогда как уменьшенная степень секреции может быть одной из причин СРК, особенно с преобладанием запоров;
- характеризуется противовоспалительным и антиоксидантным действием;
- быстро абсорбируется, обладает хорошей биодоступностью.

Таким образом, в лечении ФД и СРК можно смело доверять немецкому растительному препарату Иберогаст, который оказывает прокинетиическое, спазмолитическое, противовоспалительное и антибактериальное действие на ЖКТ.

Диагностические критерии различных патологических состояний картины фации сыворотки крови у беременных с генитальной герпетической инфекцией

А. Ю. Скобенников

А. М. Торчинов, доктор медицинских наук, профессор

С. Г. Цахилова, доктор медицинских наук, профессор

А. И. Сергеев, кандидат медицинских наук

МГМСУ, Москва

Ключевые слова: герпес, беременность, биожидкость, морфология, новорожденный, инфекция, сыворотка крови, лечение, фация, иммуноглобулин.

Проблема внутриутробной инфекции (ВУИ) является одной из ведущих в акушерской практике в связи с высоким уровнем инфицирования беременных, рожениц и родильниц, опасностью нарушения развития плода и рождения больного ребенка [3, 5–7]. По данным В. И. Кулакова и соавт. (2004), к группе риска по инфекционной патологии у матери, плода и новорожденного следует относить около 25% беременных, поступающих в акушерские стационары и перинатальные центры. В структуре причин материнской смертности в Российской Федерации на долю инфекционной патологии приходится около 13–15% [1, 2, 4]. Если учесть, что частота клинически выраженных форм ВУИ составляет 0,5–1% при своевременных родах и увеличивается до 3,5–16% при преждевременных родах, то становится ясно, что данная проблема имеет большое социальное, медицинское и экономическое значение. Внутриутробное заражение ребенка встречается значительно чаще, чем развиваются клинические признаки инфицирования. Несмотря на значительные успехи современ-

ной медицины, ВУИ остается сложной для антенатальной диагностики. Это связано с полиэтиологичностью патологии, отсутствием четкой взаимосвязи между выраженностью клинических проявлений инфекции у матери и степенью поражения плода, многофакторным влиянием инфекционного агента на плод. В последние годы в генезе ВУИ возрастает роль герпетической инфекции. Так, распространенность серопозитивных пациенток колеблется от 44% до 85% в зависимости от регионов, больных — от 0,2% до 3%, по данным А. Я. Сенчука и соавт. (2005). По данным Окладникова Д. В. и Цхай А. Б. за 2000 год по России, у 42,5% беременных с герпетическими инфекциями отмечалась угроза прерывания беременности, у 28,6% — задержка развития плода, у 31,2% — хроническая гипоксия. Своевременные роды составили 88,7%, преждевременные — 11,3%.

Высокий рост заболеваемости вирусом простого герпеса (ВПГ) 2-го типа у беременных, риск акушерских осложнений, вызываемых инфекциями, делают актуальной эту проблему и требуют дополнительных способов решений, позволяющих своевременно определить степень токсического влияния герпетической инфекции на организм матери и плода. Изменение лабо-

раторных показателей у беременных с герпетической инфекцией является поздними проявлениями патологического процесса, и степень выраженности изменений далеко не всегда отражает тяжесть процесса и не дает своевременный прогноз эффективности проводимой терапии.

Материалы и методы

Морфология сыворотки крови матери, как новое научное направление, предоставляет клинической медицине в целом уникальный методический комплекс, позволяющий выполнять на объективной основе оперативный мониторинг за состоянием организма с учетом всех постоянно меняющихся параметров внутренней среды. Разработанный Шабалиным В. Н. и Шатохиной С. Н. способ клиновидной дегидратации дал методическую основу исследования морфологических структур биологических жидкостей. Метод клиновидной дегидратации — основной способ исследования самоорганизации биологических жидкостей. В настоящее время нет методов, позволяющих наблюдать системную структуру биожидкостей. Для того чтобы данная структура была доступна наблюдению, биожидкость необходимо перевести в твердую фазу. Достигается это или путем замораживания, или

путем высушивания. В исследованиях Шабалин В. Н. и Шатохина С. Н. использовали принцип высушивания как технически простой, экономичный и формирующий устойчивый объект, удобный для исследования.

С помощью специального приема дегидратации капли биологической жидкости получают сухую пленку «фацию», которая представляет собой фиксированный тонкий «срез» исследуемой жидкости. Структура фации биологической жидкости является интегрированным образом всех имеющих в ней многосложных молекулярных взаимосвязей, которые особым способом упорядочены и трансформированы на макроскопическом уровне. Любое изменение физико-химического состояния внутренней среды организма находит свое отражение в специфическом формообразовании структуры биожидкости и предоставляет нам суммарную, сжатую информацию о состоянии организма. При различных патологических сдвигах в фациях биожидкостей больного формируется адекватный рисунок, который объективно отражает интегрированную картину этих нарушений.

Таким образом, морфологическая картина сыворотки крови несет в себе интегрированную информацию о состоянии организма, характерную выраженности происходящих в нем патологических изменений. Структурные методы исследования биологических жидкостей позволяют осуществлять раннюю диагностику патологических состояний на уровне молекулярных нарушений и своевременно предпринимать адекватные меры. Исследование фаций сыворотки крови объективно отражает степень патофизиологических механизмов повреждения в реальном масштабе времени, опережая появление патологических изменений, выявляемых при стандартных лабораторных методах исследования, что имеет высокую прогностическую ценность и дает нам принципиально новые позиции в области ранней доклинической диагностики, диагностики на досимптомном этапе развития патологического процесса. Данный метод доступен, технически прост. В результате применения этого метода уже через 18–24 часа можно дать оценку эффективности и коррекции медикаментозной терапии. Описание методики: забор венозной крови производится в одну сухую чистую центрифужную пробирку в объеме 5 мл

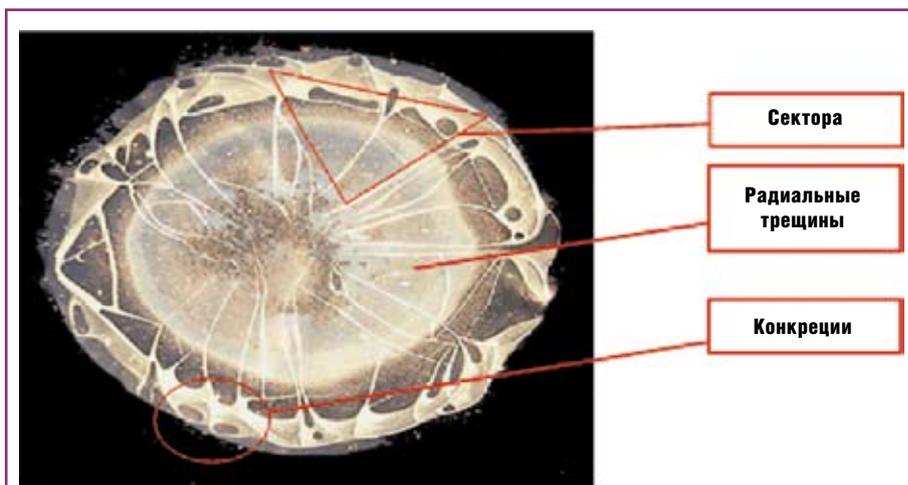


Рис. 1. Фация сыворотки крови небеременной женщины

для получения сыворотки. Кровь центрифугируется в течение 30 минут со скоростью 1000 оборотов в минуту. Полученная сыворотка в объеме 10 мкл наносится на специально подготовленное обезжиренное предметное стекло в строго горизонтальном положении. Высушивание производится в камере с постоянной температурой 24 °С и постоянной влажностью 65%. В процессе высыхания предметное стекло остается неподвижным в строго горизонтальном положении и полном отсутствии движения окружающего воздуха. Оценка структурообразующих элементов проводилась через 24 часа с помощью стереомикроскопа МБС-10.

Полученные данные обработаны на персональном компьютере с использованием программы Statistica, версия 5.0. Вычислялось среднее арифметическое (М), среднеквадратичное отклонение, ошибка средней арифметической (SE); для определения достоверности данных были использованы: критерий хи-квадрат Пирсона (X^2) и величины доверительных интервалов (p) при степени свободы, $v = 1$.

В данной работе проведен анализ особенностей течения беременности, родов, послеродового периода у 150 пациенток. Из них 100 с хронической генитальной герпетической инфекцией, 50 здоровых пациенток. Оценивалось состояние их плодов и новорожденных, а также изложены результаты морфологического исследования сыворотки крови и плаценты у 141 пациентки. В соответствии с основными задачами исследования все беременные были разделены на три группы.

Группу 1 составили беременные (40) с типичным течением герпетической инфекции, группу 2 (60) составили беременные с атипичным течением этой инфекции. Обе группы прошли лечение во время беременности, за исключением (28) пациенток из второй группы, у которых своевременно не был поставлен диагноз, в результате позднего поступления в стационар. Группу 3 (50) составили пациентки с физиологически протекающей беременностью.

Важным условием планирования беременности является нормализация иммунного и интерферонового статуса пациентки. Поэтому на фоне блокады репликации вируса перспективным направлением профилактики и лечения герпетической инфекции является стимуляция неспецифической резистентности организма в зависимости от показателей иммунного и интерферонового статуса больных (препараты иммуноглобулина, индукторы интерферона, энзимотерапия и др.). Для проведения иммуноглобулинотерапии препаратами выбора являются: иммуноглобулин нормальный человеческий, проводимый по 0,25 г/кг через день, внутривенно капельно, на курс лечения 3 раза. Октагам — человеческий нормальный иммуноглобулин G для внутривенного введения. Препарат назначали из расчета 0,2–0,5 г/кг (в среднем 0,4 г/кг) и вводят внутривенно капельно. Сандоглобулин применяли из расчета 0,2–0,8 г/кг (в среднем 0,4 г/кг). Препарат вводили с интервалом 3–4 недели внутривенно капельно. Перспективным считается использование интерферонов — Виферона

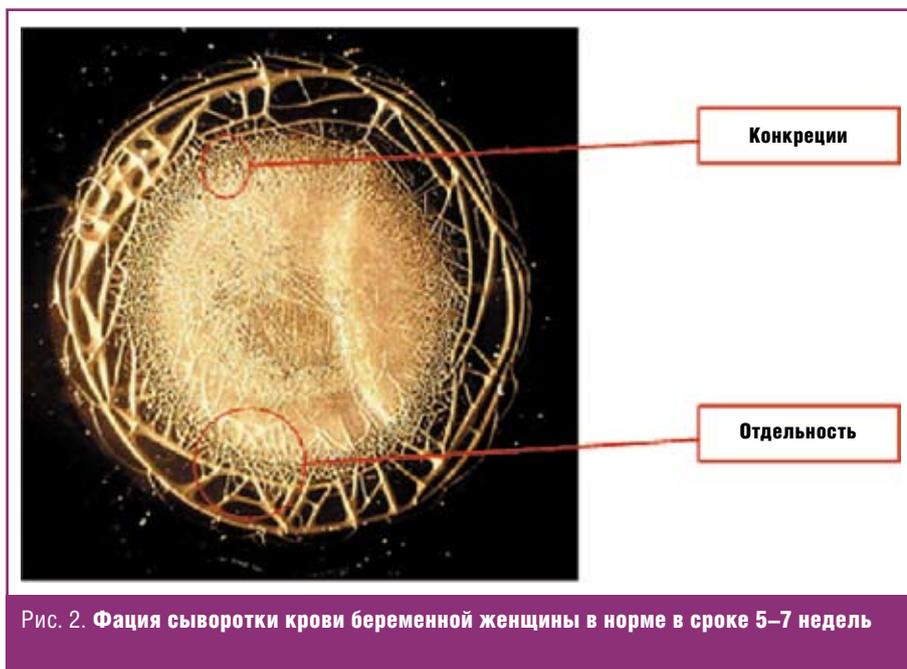


Рис. 2. Фация сыворотки крови беременной женщины в норме в сроке 5–7 недель

или Кипферона по 1 млн МЕ 2 раза в день в виде ректальных свечей в течение в среднем 15–20 дней. При герпетических высыпаниях необходимо местное применение специфических мазей (Зовиракс, Аллизарин, Мегосин, Бонафтон и т.д.). Таким образом, женщинам в группах с типичным и атипичным течением герпетической инфекции проводился комплекс общепринятых схем лечения герпетической инфекции во время беременности.

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований впервые разработаны критерии

морфологических параметров нормы фации сыворотки крови у здоровых беременных женщин.

Впервые разработаны критерии морфологических параметров фации сыворотки крови у беременных женщин с генитальной герпетической инфекцией.

Для выработки критериев различных патологических состояний необходимо установить параметры нормы, что и входит в задачи исследования. Нами были проанализированы видеозаписи 182 фаций сыворотки крови беременных женщин в норме и при герпетической инфекции. При анализе были установлены харак-

терные особенности для беременных с физиологически протекающей беременностью и характерные типы патологических структур фации плазмы крови здоровой беременной женщины характеризуется рядом отличительных признаков, отражающих существенные изменения, происходящие в биологических жидкостях во время нормально протекающей беременности. Так, у небеременной здоровой женщины фация сыворотки крови имеет симметричные радиальные трещины, прямоугольные отдельности, круговые конкреции небольшого размера (рис. 1).

Однако во время даже нормально протекающей беременности происходят значительные изменения количественного и качественного состава жидкостных секторов в организме. Даже нормально протекающая беременность характеризуется волевыми сдвигами в связи с возникающим несоответствием объема циркулирующей крови и емкостью сосудистого русла.

В сроке беременности 5–7 недель морфологическая картина фации сыворотки крови здоровой беременной по системным признакам практически не отличалась от фации здоровой небеременной, хотя уже отмечаются тенденции перехода к секторальному ритму трещин к круговому, количество секторов уменьшается в среднем до 4–7. Однако другие системообразующие элементы фации сыворотки крови присутствуют — конкреции, отдельности, волновой ритм по краю фации (рис. 2).

В сроке беременности 8–10 недель эта тенденция сохраняется — количество лепестков уменьшается до 2–3, конкреции становятся единичными, но одинакового размера и формы, или вообще исчезают, отдельности значительно увеличиваются в размерах (рис. 3).

При нормально протекающей беременности во II и III триместре беременности фация плазмы крови существенно изменена — отсутствуют радиальные трещины, конкреции, однако в полной мере сохранен круговой волновой ритм, круговые трещины. Изменения картины портрета фации плазмы крови в полной мере отражает процесс физиологической гемодилуции.

При герпетических инфекциях системных нарушений не наблюдалось. Патологические изменения, происхо-



Рис. 3. Фация сыворотки крови беременной женщины в норме в сроке 8–10 недель

дящие при ВПГ 2-го типа, появление эндотоксинов существенным образом изменяют строение фации, которые проявлялись в виде аномальных полей типа языков Арнольда, токсических бляшек, гребешков, жгутов.

Важным фрагментом фаций сывотки крови при герпетических инфекциях являются маркеры интоксикации. По данным Шабалина В. Н., Шатохиной С. Н. (2001, 2005) к этим маркерам относятся токсические бляшки. Токсические бляшки указывают на повышенное содержание в организме токсических продуктов. Все сказанное позволяет сделать вывод, что герпетические инфекции приводят к накоплению токсинов в организме (рис. 4).

Согласно данным Шабалина В. Н., Шатохиной С. Н. (2001) маркером ангиоспазма являются гребешковые структуры в краевой зоне фации сывотки крови. Таким образом, появление гребешковых структур в фации сывотки крови беременной женщины свидетельствует о том, что токсические продукты, вызванные герпетическими инфекциями, могут приводить к ангиоспазму (рис. 5).

Для ранних сроков беременности (5–7 недель) морфологическая картина фации сывотки крови здоровой беременной в 88% случаев сходна с фацией здоровой небеременной, в 12% случаев отмечается переход секторального ритма в круговой, количество секторов уменьшается до 4–7. В 8–10 недель количество лепестков уменьшается до 2–3, конкреции становятся единичными, отдельности увеличиваются в размерах в 92% случаев. В сроке 11–13 недель происходит формирование новой структуры фации сывотки крови здоровой беременной. Для фации сывотки крови здоровой беременной характерен круговой ритм трещин, отсутствие или единичные конкреции, краевой волновой ритм доминируют в полученных образцах (38%).

Для II и III триместра беременности характерны отсутствие радиальных трещин, конкреций, наличие круговых трещин, присутствие в полной мере сохраненного кругового волнового ритма в 98% случаев.

Чужеродные включения в виде гребешковых структур встречались в 22% случаев. Согласно данным Шабалина В. Н., Шатохиной С. Н. (2001) появление гребешковых структур в фации сывотки крови бере-

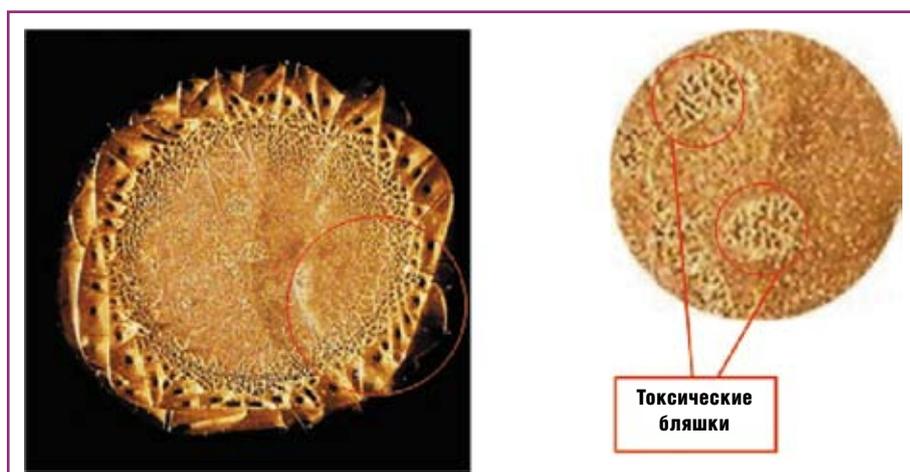


Рис. 4. Фация сывотки крови беременной женщины (I триместр). Фрагмент фации сывотки крови. Токсические бляшки беременных женщин с герпетическими инфекциями

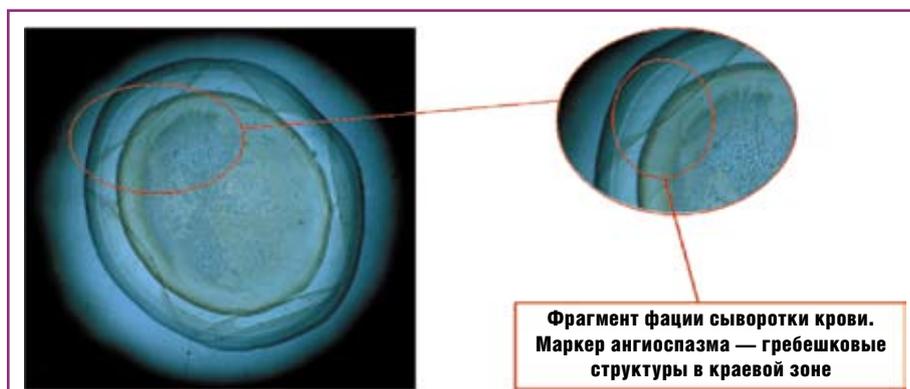


Рис. 5. Фация сывотки крови беременной женщины (II триместр)

менной женщины свидетельствует о том, что токсические продукты, вызванные герпетическими инфекциями, могут приводить к ангиоспазму. Количество гребешковых структур свидетельствует о степени плацентарной недостаточности. Данные изменения свидетельствуют о патологических процессах в организме. Эти изменения не являются специфическими для конкретного заболевания, а отражают лишь тяжесть его течения.

Мониторинг исследования фаций сывотки крови беременных пациенток с хроническими герпетическими инфекциями объективно отражает степень патофизиологических механизмов повреждения в реальном масштабе времени, опережая появление патологических изменений, выявляемых при стандартных лабораторных методах исследования, что имеет высокую прогностическую ценность. Метод клиновидной дегидратации сывотки крови у беременных с хронической герпетической инфекцией

может использоваться как экспресс-метод для определения патологического процесса на ранних стадиях, что является прогностически ценным критерием, позволяющим предупредить тяжелое повреждающее действие на плод, предупредить развитие внутриутробной инфекции плода и своевременно начать адекватную терапию. ■

Литература

1. Анкирская А. С., Ванько Л. В., Бубнова Н. И. // Акушерство и гинекология. 1995, № 5, с. 30–32.
2. Капронова Е. И., Бельцова Н. А., Мельникова Е. В., Газовская А. А. // Эпидемиология и инфекционные болезни. 1997, № 1, с. 27–32.
3. Кулаков В. И., Серов В. Н., Гуртова Б. Л. Генитальный герпес в акушерской практике. М., 1999.
4. Нисевич Л. Л., Талалаев А. Г., Каск Л. Н. // Педиатрия. 1999, № 1, с. 4.
5. Орджоникидзе Н. В., Тютюнник В. Л. // Акушерство и гинекология. 1999, № 4, с. 46–50.
6. Цинзерлинг А. В., Мельникова В. Ф. // Арх. пат. 1988, вып. 5, с. 70–79.

Обзор антигистаминных средств первого и второго поколений, рациональный подход к использованию в клинической практике

О. Б. Полосьяниц, кандидат медицинских наук

ГКБ № 50, Москва

Ключевые слова: антигистаминные средства, аллергия, седативный эффект, ринит, аллергический зуд, фармацевта.

Исторически сложилось так, что под термином «антигистаминные препараты» понимают средства, блокирующие H1-гистаминовые рецепторы, а лекарства, воздействующие на H2-гистаминовые рецепторы (циметидин, ранитидин, фамотидин и др.), называют H2-гистаминоблокаторами. Первые используются для лечения аллергических заболеваний, вторые применяются в качестве антисекреторных средств.

Гистамин, этот важнейший медиатор различных физиологических и патологических процессов в организме, был химически синтезирован в 1907 году. Впоследствии его выделили из тканей животных и человека (Windaus A., Vogt W.). Еще позднее были определены его функции: желудочная секреция, нейромедиаторная функция в ЦНС, аллергические реакции, воспаление и др. Спустя почти 20 лет, в 1936 году, были созданы первые вещества, обладающие антигистаминной активностью (Bovet D., Staub A.). И уже в 60-е годы доказана гетерогенность рецепторов в организме к гистамину и выделены три их подтипа: H1, H2 и H3, различающиеся по строению, локализации и физиологическим эффектам, возникающим при их активации и блокаде. С этого времени начинается активный период синтеза и клинического тестирования разнообразных антигистаминных препаратов.

Многочисленные исследования показали что гистамин, воздействуя на рецепторы респираторной системы, глаз и кожи, вызывает характерные симптомы аллергии, а антигистаминные препараты, селективно блокирующие H1-тип рецепторов, способны их предотвращать и купировать.

Большинство используемых антигистаминных средств обладает рядом специфических фармакологических свойств, характеризующих их как отдельную группу. Сюда относятся следующие эффекты: противозудный, противоотечный, антиспастический, антихолинергический, антисеротониновый, седативный и местноанестезирующий, а также предупреждение гистамининдуцированного бронхоспазма. Некоторые из них обусловлены не гистаминовой блокадой, а особенностями структуры.

Антигистаминные препараты блокируют действие гистамина на H1-рецепторы по механизму конкурентного ингибирования, причем их сродство к этим рецепторам значительно ниже, чем у гистамина. Поэтому данные лекарственные средства не способны вытеснить гистамин, связанный с рецептором, они только блокируют незанятые или высвобождаемые рецепторы. Соответственно, H1-блокаторы наиболее эффективны для предупреждения аллергических реакций немедлен-

ного типа, а в случае развившейся реакции предупреждают выброс новых порций гистамина.

По своему химическому строению большинство из них относятся к растворимым в жирах аминам, которые обладают сходной структурой. Ядро (R1) представлено ароматической и/или гетероциклической группой и связано при помощи молекулы азота, кислорода или углерода (X) с аминогруппой. Ядро определяет выраженность антигистаминной активности и некоторые из свойств вещества. Зная его состав, можно предсказать силу препарата и его эффекты, например способность проникать через гематоэнцефалический барьер.

Существует несколько классификаций антигистаминных препаратов, хотя ни одна из них не является общепринятой. Согласно одной из наиболее популярных классификаций, антигистаминные препараты по времени создания подразделяют на препараты первого и второго поколения. Препараты первого поколения принято также называть седативными (по доминирующему побочному эффекту), в отличие от неседативных препаратов второй генерации. В настоящее время принято выделять и третье поколение: к нему относятся принципиально новые средства — активные метаболиты, обнаруживающие, помимо наивысшей антигистаминной активности, отсутствие седативного эффекта и характерного для препаратов второго поколения кардиотоксического действия (см. табл.).

Кроме того, по химическому строению (в зависимости от X-связи) антигистаминные препараты подразделяют на несколько групп (этанолламины, этилендиамины, алкиламины, производные альфакарболина, хинуклидина, фенотиазина, пиперазина и пиперидина).

Антигистаминные препараты первого поколения (седативные). Все они хорошо растворяются в жирах и, помимо H1-гистаминовых, блокируют также холинергические, мускариновые и серотониновые рецепторы. Являясь конкурентными блокаторами, они обратимо связываются с H1-рецепторами, что обуславливает использование довольно высоких доз. Для них наиболее характерны следующие фармакологические свойства.

- Седативное действие, определяется тем, что большинство антигистаминных препаратов первой генерации, легко растворяясь в липидах, хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер и связываются с H1-рецепторами головного мозга. Возможно, их седативный эффект складывается из блокирования центральных серотониновых и ацетилхолиновых рецепторов. Степень проявления седативного эффекта первого поколения варьирует у разных препаратов и у разных пациентов от умеренной до выраженной и усиливается при сочетании с алкоголем и психотропными средствами. Некоторые из них используются как снотворные (доксиламин). Редко вместо седатации возникает психомоторное

Таблица

Антигистаминные препараты первого и второго поколения

I поколение	II поколение
Дифенгидрамин (Димедрол, Бенадрил, Аллергин)	Аквивастин (Семпрекс)
Клемастин (Тавегил)	Астемизол (Гисманал)
Доксиламин (Донормил)	Диметинден (Фенистил)
Дифенилпиралин	Оксатомид (Тинсет)
Бромодифенгидрамин	Терфенадин (Бронал, Трексил)
Дименгидрилат (Дедалон, Драмина, Сиэль)	Азеластин (Аллергодил)
Хлоропирамин (Супрастин)	Левакабастин (Гистимет)
Антазолин	Мизоластин
Мепирамин	Лоратадин (Кларитин)
Бромфенирамин	Эпинастин (Алезин)
Хлорофенирамин	Эбастин (Кестин)
Дексхлорфенирамин	Бамипин (Совентол)
Фенирамин (Фенирамина малеат, Авил)	
Мебгидролин (Диазолин)	
Квифенадин (Фенкарол)	
Секвифенадин	
Прометазин (Прометазина гидрохлорид, Дипразин, Пипольфен)	
Ципрогептадин (Перитол)	

возбуждение (чаще в среднетерапевтических дозах у детей и в высоких токсических у взрослых). Из-за седативного эффекта большинство лекарств нельзя использовать в период выполнения работ, требующих внимания. Все препараты первого поколения потенцируют действие седативных и снотворных лекарств, наркотических и ненаркотических анальгетиков, ингибиторов моноаминоксидазы и алкоголя.

- Анксиолитическое действие, свойственное гидроксизину, может быть обусловлено подавлением активности в определенных участках подкорковой области ЦНС.
- Атропиноподобные реакции, связанные с антихолинэргическими свойствами препаратов, наиболее характерны для этаноламинов и этилендиаминов. Проявляются сухостью во рту и носоглотке, задержкой мочи, запорами, тахикардией и нарушениями зрения. Эти свойства обеспечивают эффективность обсуждаемых средств при неаллергическом рините. В то же время они могут усилить обструкцию при бронхиальной астме (в связи с увеличением вязкости мокроты), вызвать обострение глаукомы и привести к инфравезикальной обструкции при аденоме предстательной железы и др.
- Противорвотный и противотошнотный эффект также, вероятно, связаны с центральным холинолитическим действием препаратов. Некоторые антигистаминные (дифенгидрамин, прометазин, циклизин, меклизин) средства уменьшают стимуляцию вестибулярных рецепторов и угнетают функцию лабиринта, в связи с чем могут использоваться при болезнях движения.
- Ряд H1-гистаминоблокаторов уменьшает симптомы паркинсонизма, что обусловлено центральным ингибированием эффектов ацетилхолина.
- Противокашлевое действие наиболее характерно для дифенгидрамина, оно реализуется за счет непосредственного действия на кашлевой центр в продолговатом мозге.
- Антисеротониновый эффект, свойственный прежде всего ципрогептадину, обуславливает его применение при мигрени.
- Альфа1-блокирующий эффект с периферической вазодилатацией, особенно присущий антигистаминным препаратам фенотиазинового ряда, может приводить к транзиторному снижению артериального давления у чувствительных лиц.
- Местноанестезирующее (кокаиноподобное) действие характерно для большинства антигистаминных средств (возни-

кает вследствие снижения проницаемости мембран для ионов натрия). Дифенгидрамин и прометазин являются более сильными местными анестетиками, чем новокаин. Вместе с тем они обладают системными хинидиноподобными эффектами, проявляющимися удлинением рефрактерной фазы и развитием желудочковой тахикардии.

- Тахифилаксия: снижение антигистаминной активности при длительном приеме, подтверждающее необходимость чередования лекарственных средств каждые 2–3 недели.

- Следует отметить, что антигистаминные препараты первого поколения отличаются от второго поколения кратковременностью воздействия при относительно быстром наступлении клинического эффекта. Многие из них выпускаются в парентеральных формах. Все вышесказанное, а также низкая стоимость определяют широкое использование антигистаминных средств и в наши дни.

Более того, многие качества, о которых шла речь, позволили занять «старым» антигистаминным средствам свою нишу в области лечения некоторых патологий (мигрень, нарушения сна, экстрапирамидные расстройства, тревога, учащение и др.), не связанных с аллергией. Немало антигистаминных препаратов первого поколения входит в состав комбинированных препаратов, применяющихся при простуде, как успокаивающие, снотворные и другие компоненты.

Наиболее часто используются хлоропирамин, дифенгидрамин, клемастин, ципрогептадин, прометазин, фенкарол и гидроксизин.

Хлоропирамин (Супрастин) — один из самых широко применяемых седативных антигистаминных препаратов. Обладает значительной антигистаминной активностью, периферическим антихолинэргическим и умеренным спазмолитическим действием. Эффективен в большинстве случаев для лечения сезонного и круглогодичного аллергического риноконъюнктивита, отека Квинке, крапивницы, атопического дерматита, экземы, зуда различной этиологии; в парентеральной форме — для лечения острых аллергических состояний, требующих неотложной помощи. Предусматривает широкий диапазон используемых терапевтических доз. Не накапливается в сыворотке крови, поэтому не вызывает передозировку при длительном применении. Для Супрастина характерно быстрое наступление эффекта и кратковременность (в том числе и побочного) действия. При этом хлоропирамин может комбинироваться с неседативными H1-блокаторами с целью увеличения продолжительности противоаллергического действия. Супрастин в настоящее время является одним из самых продаваемых антигистаминных препаратов в России. Это объективно связано с доказанной высокой эффективностью, управляемостью его клинического эффекта, наличием различных лекарственных форм, в том числе и инъекционных, и невысокой стоимостью.

Дифенгидрамин (Димедрол), — один из первых синтезированных H1-блокаторов. Он обладает достаточно высокой антигистаминной активностью и снижает выраженность аллергических и псевдоаллергических реакций. За счет существенного холинолитического эффекта имеет противокашлевое, противорвотное действие и в то же время вызывает сухость слизистых, задержку мочеиспускания. Вследствие липофильности Димедрол дает выраженную седатацию и может использоваться как снотворное. Оказывает значительный местноанестезирующий эффект, вследствие чего иногда применяется как альтернатива при непереносимости новокаина и лидокаина. Димедрол представлен в различных лекарственных формах, в том числе и для парентерального применения, что определило его широкое использование в неотложной терапии. Однако значительный спектр побочных эффектов, непредсказуемость

последствий и воздействия на ЦНС требуют повышенного внимания при его применении и по возможности использования альтернативных средств.

Клемастин (Тавегил) — высокоэффективный антигистаминный препарат, сходный по действию с дифенгидраминам. Обладает высокой антихолинергической активностью, однако в меньшей степени проникает через гематоэнцефалический барьер, чем и обусловлена невысокая частота наблюдения седативного эффекта — до 10%. Также существует в инъекционной форме, которая может использоваться как дополнительное средство при анафилактическом шоке и ангионевротическом отеке, для профилактики и лечения аллергических и псевдоаллергических реакций. Однако известна гиперчувствительность к клемастину и другим антигистаминным средствам, обладающим сходной с ним химической структурой.

Диметиден (Фенистил) — наиболее близок к антигистаминным препаратам второго поколения, от препаратов первого поколения отличается значительно меньшей выраженностью седативного и мускаринового эффекта, высокой противоаллергической активностью и длительностью действия.

Таким образом, антигистаминные средства первого поколения, влияющие как на H1-, так и на другие рецепторы (серотониновые, центральные и периферические холинорецепторы, альфа-адренорецепторы), обладают различными эффектами, что определило их применение при множестве состояний. Но выраженность побочных действий не позволяет рассматривать их как препараты первого выбора при лечении аллергических заболеваний. Опыт, накопленный при их применении, позволил разработать препараты однонаправленного действия — второе поколение антигистаминных средств.

Антигистаминные препараты второго поколения (неседативные). В отличие от предыдущего поколения они почти не обладают седативным и холинолитическим эффектами, а отличаются избирательностью действия на H1-рецепторы. Однако для них в разной степени отмечен кардиотоксический эффект.

Наиболее общими для них являются следующие свойства.

- Высокая специфичность и высокое сродство к H1-рецепторам при отсутствии влияния на холиновые и серотониновые рецепторы.
- Быстрое наступление клинического эффекта и длительность действия. Пролонгация может достигаться за счет высокого связывания с белком, кумуляции препарата и его метаболитов в организме и замедленного выведения.
- Минимальный седативный эффект при использовании препаратов в терапевтических дозах. Он объясняется слабым прохождением гематоэнцефалического барьера вследствие особенностей структуры этих средств. У некоторых особенно чувствительных лиц может наблюдаться умеренная сонливость.
- Отсутствие тахифилаксии при длительном применении.
- Способность блокировать калиевые каналы сердечной мышцы, что ассоциируется с удлинением интервала QT и нарушением ритма сердца. Риск возникновения данного побочного эффекта увеличивается при сочетании антигистаминных средств с противогрибковыми (кетоназолом и интраконазолом), макролидами (эритромицином и кларитромицином), антидепрессантами (флуоксетином, сертралином и пароксетином), при употреблении грейпфрутового сока, а также у пациентов с выраженными нарушениями функции печени.
- Отсутствие парентеральных форм, однако некоторые из них (азеластин, левокабастин, бамипин) имеются в виде форм для местного применения.

Ниже представлены антигистаминные средства второй генерации с наиболее характерными для них свойствами.

Лоратадин (Кларитин) — один из самых покупаемых препаратов второго поколения, что вполне объяснимо и логично. Его антигистаминная активность выше, чем у аземизола и терфенадина, вследствие большей прочности связывания с периферическими H1-рецепторами. Препарат лишен седативного эффекта и не потенцирует действие алкоголя. Кроме того, лоратадин практически не взаимодействует с другими лекарственными средствами и не обладает кардиотоксическим действием.

Нижеследующие антигистаминные средства относятся к препаратам местного действия и предназначены для купирования локальных проявлений аллергии.

Азеластин (Аллергодил) — высокоэффективное средство для лечения аллергического ринита и конъюнктивита. Применяемый в виде назального спрея и глазных капель азеластин практически лишен системного действия.

Цетиризин (Зиртек) — высокоселективный антагонист периферических H1-рецепторов. Является активным метаболитом гидроксизина, обладающим гораздо менее выраженным седативным действием. Цетиризин почти не метаболизируется в организме, и скорость его выведения зависит от функции почек. Характерной его особенностью является высокая способность проникновения в кожу и, соответственно, эффективность при кожных проявлениях аллергии. Цетиризин ни в эксперименте, ни в клинике не показал какого-либо аритмогенного влияния на сердце.

Выводы

Итак, в арсенале врача имеется достаточное количество антигистаминных препаратов с различными свойствами. При этом необходимо помнить, что они обеспечивают лишь симптоматическое облегчение при аллергии. Кроме того, в зависимости от конкретной ситуации можно использовать как различные препараты, так и многообразные их формы. Для врача также важно помнить о безопасности антигистаминных средств.

К недостаткам большинства антигистаминных препаратов 1-го поколения относится феномен тахифилаксии (привыкание), требующий смены препарата каждые 7–10 дней, хотя, к примеру, для диметидена (Фенистил) и клемастина (Тавегил) показана эффективность в течение 20 дней без развития тахифилаксии (Kirchhoff S. H. et al., 2003; Koers J. et al., 1999).

Продолжительность действия от 4–6 часов для дифенгидрамина, 6–8 часов у диметидена, до 12 (а в некоторых случаях и 24) часов у клемастина, поэтому препараты назначаются 2–3 раза в сутки.

Несмотря на вышеперечисленные недостатки, антигистаминные препараты 1-го поколения занимают прочные позиции в аллергологической практике, особенно в педиатрии и гериатрии (Лусс Л. В., 2009). Наличие инъекционных форм данных лекарственных средств делает их незаменимыми в острых и неотложных ситуациях. Дополнительный антихолинергический эффект хлоропирамина значительно уменьшает зуд и кожные высыпания при atopическом дерматите у детей; снижает объем назальной секреции и купирование чихания при ОРВИ. Терапевтический эффект антигистаминных препаратов 1-го поколения при чихании и кашле в значительной мере может быть обусловлен блокадой H1- и мускариновых рецепторов. Ципрогептадин и клемастин наряду с антигистаминовым действием обладают выраженной антисеротониновой активностью. Диметиден (Фенистил) дополнительно угнетает действие других медиаторов аллергии, в частности кининов. Более того, установлена более низкая стоимость антигистаминных средств 1-го поколения по сравнению с препаратами 2-го поколения.

Указывается эффективность пероральных антигистаминных препаратов 1-го поколения, не рекомендуется их использование в комбинации с оральными деконгестантами у детей.

Следовательно, преимуществами антигистаминных препаратов 1-го поколения являются: длительный опыт (в течение 70 лет) применения, хорошая изученность, возможность дозированного применения их у детей грудного возраста (для диметиндена), незаменимость при острых аллергических реакциях на пищевые продукты, лекарственные препараты, укусы насекомых, при проведении премедикации, в хирургической практике.

Особенностями антигистаминных препаратов 2-го поколения является высокое сродство (аффинность) к H1-рецепторам, длительность действия (до 24 часов), низкая проходимость через гематоэнцефалический барьер в терапевтических дозах, отсутствие инактивации препарата пищей, отсутствие тахифилаксии. Практически данные препараты не подвергаются метаболизму в организме. Не вызывают развитие седативного эффекта, однако у некоторых пациентов может наблюдаться сонливость при их использовании.

Преимущества антигистаминных препаратов 2-го поколения заключается в следующем:

- У препаратов 2-го поколения за счет их липофобности и плохого проникновения через гематоэнцефалический барьер практически отсутствует седативный эффект, хотя у некоторых больных он может наблюдаться.
- Продолжительность действия до 24 часов, поэтому большинство из этих препаратов назначается один раз в сутки.
- Отсутствие привыкания, что делает возможным назначение в течение длительного времени (от 3 до 12 месяцев).
- После отмены препарата терапевтический эффект может длиться в течение недели.

Антигистаминные препараты 2-го поколения характеризуются противоаллергическим и противовоспалительным действием. Описаны определенные антиаллергические эффекты, однако их клиническое значение остается неясным.

Длительная (годы) терапия пероральными антигистаминными средствами как первого, так и второго поколения безопасна. Некоторые, но не все препараты этой группы подвергаются метаболизму в печени под действием системы цитохрома P450 и могут взаимодействовать с другими лекарственными веществами. Установлена безопасность и эффективность пероральных антигистаминных средств у детей. Их можно назначать даже маленьким детям.

Таким образом, имея столь широкий круг антигистаминных препаратов, врач имеет возможность выбирать лекарственное средство в зависимости от возраста пациента, конкретной клинической ситуации, диагноза. Антигистаминные препараты 1-го и 2-го поколения остаются неотъемлемой частью комплексного лечения аллергических заболеваний у взрослых и детей. ■

Литература

1. Гуцин И. С. Антигистаминные препараты. Пособие для врачей. М.: Авестис Фарма, 2000, 55 с.
2. Коровина Н. А., Чебуркин А. В., Захарова И. Н., Заплатников А. Л., Репина Е. А. Антигистаминные препараты в практике детского врача. Рук-во для врачей. М., 2001, 48 с.
3. Лусс Л. В. Выбор антигистаминных препаратов в лечении аллергических и псевдоаллергических реакций // Рос. аллергологический журнал. 2009, № 1, с. 1–7.
4. ARIA // Allergy. 2008. V. 63 (Suppl. 86). P. 88–160
5. Gillard M., Christophe B., Wels B., Chaterlian P., Peck M., Massingham R. Second generation H1 antagonists potency versus selectivity // Annual Meeting of The European Histamine Research Society, 2002, 22 may, Eger, Hungary.



Слезотечение, зуд, чихание, заложенность носа... Аллергия может серьезно осложнить жизнь.
К счастью, есть Тавегил — он быстро поможет справиться с любыми симптомами аллергии.



АЛЛЕРГИЯ УНИКАЛЬНА
ТАВЕГИЛ УНИВЕРСАЛЕН



Реклама. Регистрационный номер: П № 008878/01.
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Лечение детей с редкой и тяжелой формой артрита

Компания «Рош» 3 августа 2011 года объявила о том, что Европейское медицинское агентство разрешило использование тоцилизумаба (Актемра) для лечения активного системного ювенильного идиопатического артрита (сЮИА) у детей в возрасте двух лет и старше, в виде монотерапии или в комбинации с метотрексатом.

«Разрешение на использование этого препарата в Европе — важное достижение в лечении сЮИА — тяжелого заболевания, приводящего у детей к инвалидизации, — сказал Хал Баррон (Hal Barron, M.D.), доктор медицинских наук, глава международного направления по разработке лекарственных препаратов компании «Рош». — Препарат является первым и единственным биологическим препаратом, который продемонстрировал высокую эффективность у данной категории пациентов. Он предлагает врачам новые возможности терапии этого трудно поддающегося лечению заболевания».

Системный ювенильный идиопатический артрит — это редкая форма ювенильного идиопатического артрита (ЮИА), известного также как ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА). Заболевание поражает около 10–20% детей с ЮИА, причем наиболее часто оно дебютирует в возрасте от 18 месяцев до двух лет и может сохраняться и во взрослом возрасте. Расчетная смертность при сЮИА составляет в целом от 2% до 4%, являясь причиной почти двух третей всех смертей у детей с артритом. Тяжесть сЮИА у детей может быть различна, включая такие проявления, как воспаление суставов, перемежающаяся лихорадка, кожная сыпь, анемия, увеличение печени и селезенки и воспаление выстилки сердца и/или легких. У двух третей детей с сЮИА наблюдается хронический артрит, и примерно у половины детей возникает значительное нарушение движения в суставах.

В большинстве стран мира препарат уже успешно применяется для лечения ревматоидного артрита (РА) у взрослых. В России тоцилизумаб применяется для лечения РА со средней или высокой степенью активности у взрослых как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом (МТ) и/или с другими БПВП. Это единственный зарегистрированный биологический препарат, действие которого направлено на блокирование рецепторов к интерлейкину-6 (ИЛ-6), который играет ключевую роль в патогенезе РА и сЮИА.

Об исследовании TENDER

Заявка для расширения показаний к применению препарата с включением сЮИА была основана на положительных данных рандомизированного, двойного слепого исследования III фазы в течение 12 недель с участием 112 пациентов TENDER. В исследовании оценивали эффективность и безопасность тоцилизумаба в отношении уменьшения признаков и симптомов у пациентов (в возрасте от 2 до 17 лет) с активным сЮИА по сравнению с плацебо. Результаты показали, что после 12 недель терапии у 85% (64/75) детей с сЮИА, получавших тоцилизумаб, отмечалось 30% улучшение признаков и симптомов сЮИА (ответ ACR30 для ЮИА) и отсутствие лихорадки по сравнению с 24% (9/37) детей, получавших плацебо ($p < 0,0001$).

Дополнительные результаты исследования TENDER показали, что значительно большее число детей, получавших тоцилизумаб, достигли 70% улучшения признаков и симптомов сЮИА (ответ ACR70 для ЮИА) к 12-й неделе терапии по сравнению с плацебо: 71% (53/75) и по сравнению с 8% (3/37) ($p < 0,0001$). ■



www.nc-i.ru

www.nc-i.ru

www.nc-i.ru

www.nc-i.ru

www.nc-i.ru

Российское научное медицинское общество терапевтов 2011

29-30 сентября 2011 года, Ростов-на-Дону

II Съезд терапевтов Юга России

Совместно с Европейской федерацией внутренней медицины (EFIM)

20-21 октября 2011 года, Пермь

I Съезд терапевтов Приволжского федерального округа

23-25 ноября 2011 года, Москва

VI Национальный конгресс терапевтов

Подробности на сайте www.nc-i.ru

Основные темы научной программы:

- Диагностика, профилактика и лечение патологии сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы, суставов и соединительной ткани, центральной и периферической нервной системы.
- Бактериальные и вирусные инфекции.
- Артериальные и венозные тромбозы.
- Создание и внедрение клинических рекомендаций и стандартов лечения терапевтических заболеваний.

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
 телефон: (495) 518-26-70
 электронная почта: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Дирекция выставки:

НП «Дирекция
 «Национального конгресса терапевтов»
 Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
 телефон: (495) 786-25-57
 электронная почта: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Генеральные
 информационные партнеры:

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
ФАРМАТЕКА
МЕДИЦИНСКИЙ
ВЕСТНИК

Выставка
 в рамках
 каждого
 форума

135 лет со дня рождения Николая Дмитриевича Стражеско

Состояние поджелудочной железы при метаболическом синдроме у детей

Е. И. Алешина*, кандидат медицинских наук, доцент

М. М. Гурова**, кандидат медицинских наук, доцент

В. П. Новикова*, доктор медицинских наук, профессор

М. Ю. Комиссарова*, кандидат медицинских наук

Е. А. Усыченко***, кандидат медицинских наук

*** Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, ** Ленинградская областная детская клиническая больница, Санкт-Петербург**
**** ГМУ, Курск**

Ключевые слова: метаболический синдром, дети, поджелудочная железа.

Метаболический синдром — это синдромокомплекс, включающий артериальную гипертензию, абдоминальное ожирение, дислиппротеидемию атерогенного профиля, в частности гипертриглицеридемию и гипоальфахолестеринемию, сахарный диабет (СД) 2-го типа, нарушенную толерантность к глюкозе и нарушенную гликемию натощак, подагру и гиперурикемию с единым патогенетическим механизмом — тканевой инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией [3, 11].

МС стал типичной чертой цивилизованного общества, и распространенность его изменяется с ростом благосостояния и снижения физической активности как у взрослых, так и у детей [1, 4, 6, 8, 9]. В 2007 году Международная федерация диабета (IDF) предложила единые критерии для унифицирования диагностики МС у детей в разных странах.

Принято считать, что у детей в возрасте между шестью и десятью годами, имеющих окружность живота равной или больше 90 центилей по полу и возрасту, МС можно предполагать при наличии в семейном анамнезе МС, артериальной гипертензии, ишемической болезни или ожирения. Для возрастной группы десяти-пятнадцати лет приняты следующие критерии диагностики: ассоциация окружности живота ≥ 90 центилей по полу и возрасту с одним или двумя из следующих критериев: увеличение триглицеридемии (> 150 мг/дл), снижение уровня липопротеидов высокой плотности (≤ 40 мг/дл), систолическое артериальное давление ≥ 130 мм Нг или диастолическое ≥ 85 мм Нг, гликемия натощак ≥ 100 (мг/дл).

Для подростков в возрасте шестнадцати лет и старше рекомендовано использовать те же критерии, что и у взрослых [14]. К индикаторам инсулинорезистентности некоторые авторы также предложили относить неалкогольный стеатогепатоз как у взрослых, так и у детей [5, 17].

По данным разных авторов, распространенность МС среди подростков составляет от 4% до 10%, а среди подростков с ожирением — около 30% [5]. Из наиболее значимых предрасполагающих факторов МС в детстве выделяют ожирение, гипергликемию натощак, артериальную гипертензию, а треть детей с ожирением имеют инсулинорезистентность [15, 16]. В исследованиях Cruz M.L., Weigensberg M.J., Huang T.T. et al. (2004) было продемонстрировано, что степень инсулинорезистентности у детей в возрасте 8–13 лет

коррелирует с низким уровнем липопротеидов высокой плотности, триглицеридемией, у 40% детей с высоким систолическим и диастолическим артериальным давлением. В то же время в ряде исследований было отмечено, что 2/3 детей с первичной артериальной гипертензией имеют инсулинорезистентность (Ferrznini E., Buzzigoli G., Bonadonna R. et al., 1987; Pollare T., Lithell H., Berne C., 1990).

Одну из важнейших ролей в формировании МС играет желудочно-кишечный тракт [2, 11]. Пищеварительный тракт является своеобразной ареной сражения, где уже на ранних стадиях разворачиваются основные патогенетические механизмы формирования компонентов МС. В подтверждение этому в последнее время установлена связь нарушений липидного и углеводного обмена, обусловленных инсулинорезистентностью, с язвенной болезнью, хроническим гастродуоденитом, панкреатитом, жировым гепатозом, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, синдромом раздраженного кишечника [11].

Согласно результатам исследований у взрослых пациентов, ожирение является предрасполагающим фактором в патогенезе острого или хронического панкреатита [19]. Tsai C.J. (1998) опровергает мнение Sibert J.R. (1978) и считает, что ожирение у детей не является достоверным фактором развития острого панкреатита, однако влияет на возникновение осложнений [18]. При ожирении часто выявляется дисфункция бета-клеточного аппарата поджелудочной железы и, как следствие, формирование инсулиннезависимого сахарного диабета [7, 10, 12, 13].

В педиатрической литературе сведения о состоянии поджелудочной железы при МС у детей единичны.

В связи с этим целью нашего исследования было изучить состояние поджелудочной железы у детей и подростков с МС.

Материалы и методы. Для решения поставленной цели нами было проведено исследование «случай-контроль», в которое вошли 70 детей и подростков в возрасте от 8 до 18 лет, проходившие плановое обследование в ЛОГУЗ ДКБ по поводу хронического гастродуоденита в стадии ремиссии. Средний возраст детей составил $13,76 \pm 1,4$ года, соотношение девочек и мальчиков было 1,1:1. Критериями исключения из исследования были наличие наследственных заболеваний, тяжелых органических заболеваний различных органов и систем или их осложнений, системные заболевания соединительной ткани, заболевания, требующие лечения стероидными гормонами, СД 1-го типа, вторичное ожирение.

На основании клинического, антропометрического и биохимического обследований было сформировано две группы детей: 1-я груп-

Таблица 1

Функционально-структурные изменения поджелудочной железы у детей с МС

Сонографический признак	Дети с МС, n = 30, абс. (%)	Дети без МС, n = 40, абс. (%)	P
Изменение эхоструктуры поджелудочной железы	6 (20)	3 (7,5)	p < 0,001
Повышенная эхогенность поджелудочной железы, n (%)	5 (16,6)	5 (12,5)	p > 0,05
Увеличение размеров поджелудочной железы	7 (23,3)	3 (7,5)	p < 0,05
Размер головки поджелудочной железы, см	16,17 ± 2,4	15,88 ± 4,3	p > 0,05
Размер тела поджелудочной железы, см	9,82 ± 1,6	10,31 ± 2,1	p > 0,05
Размер хвоста поджелудочной железы, см	19,12 ± 3,28	18,05 ± 2,67	p < 0,05

Таблица 2

Биохимические показатели сыворотки крови у обследованных детей

Группы	Дети с МС (1-я группа)	Дети без МС (2-я группа)	P
Признак	n = 30	n = 40	
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,4 ± 0,8	4,6 ± 0,62	p < 0,01
Инсулин	22,45 ± 11,86	17,22 ± 9,82	p < 0,05
НОМА-индекс	5,62 ± 4,48	4,0 ± 2,12	p < 0,05
Амилаза, ЕД/мл	130,14 ± 42,02	164,67 ± 46,78	p < 0,01

па — 30 детей с МС, верифицированным согласно критериям IDF, и 2-я группа — 40 детей с нормальными антропометрическими показателями без признаков МС. Различия по индексу массы тела (ИМТ) между двумя группами были статистически значимыми (p < 0,01). Обе группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Методы обследования включали клинический осмотр педиатра, эндокринолога, исследование АЛТ, АСТ, общего белка, амилазы, липидограммы, уровня глюкозы, инсулина в сыворотке крови, определение НОМА-индекса, проведение фиброгастроуденоскопии, исследование копрограммы и эластазы-1 в кале. УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства и эхолецистография всем детям проводились на аппарате Sonolina SL-1 по общепринятым методикам.

Математико-статистическая обработка данных проведена с использованием программы Stat Soft Statistica 6.0 и Microsoft Excel 7.0 для Windows XP.

Результаты исследования

Проведенные исследования показали, что боли в левом подреберье беспокоили обследованных больных редко и с одинаковой частотой в обеих группах (10% и 7,5%, p > 0,05). В то же время жалобы на тошноту (10% и 5%, p < 0,05) и неустойчивый стул (30% и 10%, p < 0,01) достоверно чаще встречались в группе детей с МС. У них же чаще отмечены жалобы на жирный стул (10% и 2,5%, p < 0,01).

При объективном обследовании у детей с МС достоверно чаще выявлялись розовые стрии (80% и 0%, p < 0,001), черный акантоз (40% и 0%, p < 0,01), обложенность языка (90% и 40%, p < 0,001), гепатомегалия (20% и 0%, p < 0,001). Пальпация живота в проекции поджелудочной железы была болезненной у 10–12,5% обследованных детей, без достоверной разницы между группами.

Функционально-структурные изменения поджелудочной железы у детей с МС при хроническом гастродуодените по данным УЗИ представлены в табл. 1.

Как следует из табл. 1, у детей с хроническим гастродуоденитом и МС достоверно чаще, чем у детей с хроническим гастродуоденитом без метаболических нарушений, выявлялись изменения эхоструктуры поджелудочной железы, увеличение ее размеров; у них же были достоверно больше размеры хвоста поджелудочной железы. Данные особенности, вместе с ультразвуковыми данными обследования желчевыводящих путей, позволили диагностировать дисфункцию сфинктера Одди по панкреатическому типу у 23,3% детей с сопутствующим МС, что достоверно чаще, чем у 10% детей только с хроническим гастродуоденитом (p < 0,05). Полученные результаты могут также свидетельствовать о стеатозе поджелудочной железы.

При оценке лабораторных показателей, характеризующих функционирование поджелудочной железы, получены следующие данные (табл. 2). Копрологически панкреатический синдром выявлялся у 26,6% детей с МС и у 7,5% детей только с хроническим гастродуоденитом, p < 0,05. Выявлены положительные корреляции между увеличением размеров и изменением структуры поджелудочной железы и панкреатическим синдромом (r = 0,44, r = 0,68, p < 0,05). При оценке активности эластазы кала выявлено, что показатели у детей с МС достоверно ниже, чем у детей только с хроническим гастродуоденитом (302,7 ± 16,2 мкг/г и 348,2 ± 44,22 мкг/г, p < 0,05).

Клинические, ультразвуковые исследования, копрологические данные в группе детей с МС в сочетании с хроническим гастродуоденитом четко указывают на признаки внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, что требует оптимизации терапии у детей данной группы. С этой целью в комплексную терапию включались современные панкреатические ферменты в виде минимикросфер с энтеросолюбильной оболочкой (Креон), что привело к значительному уменьшению жалоб детей на тошноту, неустойчивый и жирный стул.

Креон содержит в физиологической пропорции следующие ферменты: липазу, амилазу, фосфолипазу, трипсин, химотрипсин, эластазу, карбоксипептидазу А, карбоксипептидазу В и коллагеназу.

Креон характеризуется быстрым и равномерным распределением активного вещества в желудке с полной его защитой от инактивации кислотой желудочного сока. Это достигается путем наполнения желатиновой капсулы известным количеством микросфер с препаратом панкреатина (диаметр микросфер от 0,8 до 1,25 мм), покрытых энтеросолюбильной оболочкой. Растворяясь в желудке за несколько минут, капсула освобождает микросферы, которые сохраняют резистентность к действию высококислотного желудочного сока (рН 1) в течение 2 часов. Микросферы равномерно смешиваются с желудочным химусом и эвакуируются в тонкую кишку, где они быстро растворяются в щелочной среде, освобождая ферменты. Таким образом, обеспечивается быстрое наступление действия препарата в тонкой кишке.

Входящие в состав препарата Креон панкреатические ферменты облегчают переваривание белков, жиров, углеводов, что способствует их более полному всасыванию в тонкой кишке, стимулирует выделение собственных ферментов поджелудочной железы, желудка и кишечника. Применение препарата приводит к улучшению функционального состояния желудочно-кишечного тракта, нормализации процесса пищеварения. Многочисленные публикации убедительно свидетельствуют о том, что лечение с помощью препарата Креон весьма эффективно и должно стать стандартным при недостаточности внешнесекреторной функции поджелудочной железы.

Заключение

1. У детей, имеющих хронический гастродуоденит в сочетании с МС, достоверно чаще отмечаются признаки как нарушения внешнесекреторной функции поджелудочной железы (жалобы на тошноту, неустойчивый и жирный стул, копрологический панкреати-

ческий синдром, снижение активности эластазы кала и уровня амилазы в крови), так и внутрисекреторной ее функции (черный акантоз, как признак инсулинорезистентности, изменения уровня сахара, инсулина и НОМА-индекса) на фоне увеличения размеров и изменения экоструктуры поджелудочной железы.

- Ультразвуковые признаки изменений поджелудочной железы и желчевыводящих путей у детей с сопутствующим МС достоверно чаще выявляют дисфункцию сфинктера Одди по панкреатическому типу, однако могут также свидетельствовать о стеатозе поджелудочной железы.
- Выявленные изменения требуют использования в терапии МС у детей панкреатических ферментов. Оптимальной формой доставки может служить энтеросолюбильный препарат в минимикросферах Креон. ■

Литература

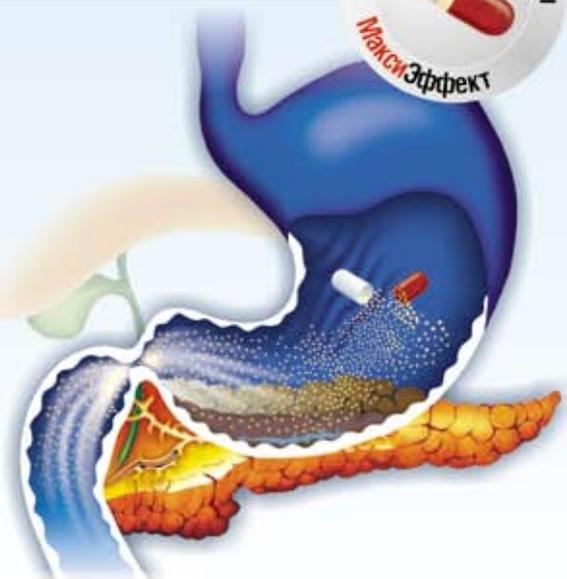
- Болотова Н. В., Лазебникова С. В., Аверьянов А. П. Особенности формирования метаболического синдрома у детей и подростков // Педиатрия. 2007. № 3. С. 35–39.
- Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М.: Анахарсис, 2009. 184 с.
- Метаболический синдром. Под ред. чл.-корр. РАМН Г. Е. Ройтберга. М.: МЕД пресс-информ, 2007. 224 с.
- Метаболический синдром у детей и подростков. Под ред. Л. В. Козловой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 96 с.
- Новикова В. П. Жировой гепатоз в структуре метаболического синдрома у детей // Профилактическая и клиническая медицина. СПб, 2010. № 3–4. С. 33–41.
- Одуд Е. А., Бородин О. В., Тимофеев А. В. Метаболический синдром у детей и подростков с ожирением: возможности диагностики, профилактики и лечения // Фарматека. 2003. № 8. С. 18–21.
- Петеркова В. А., Ремизов О. В. Ожирение в детском возрасте // Ожирение и метаболизм. 2004 № 1.
- Ровда Т. С. Артериальная гипертензия у подростков с различной физической конституцией. Метаболический синдром: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Кемерово, 2000. 23 с.
- Синицын П. А., Щербакова М. Ю., Ларионова В. И., Петрайкина Е. Е. Метаболический синдром у детей // Педиатрия. 2008. № 5. С. 124–127.
- Строев Ю. И., Чурилов Л. П., Чернова Л. А., Бельгов А. Ю. Ожирение у подростков. Изд. 2-е. СПб: ЭЛБИ-СПб, 2006. 216 с.
- Успенский Ю. П. Метаболический синдром у больных с заболеваниями органов пищеварения. Место лечебного питания в комплексной терапии заболеваний органов пищеварения, связанных с метаболическим синдромом // Клиническая диетология. СПб, 2004. Т. 1, № 1.
- Ehtisham S., Barrett T. G. The emergence of type 2 diabetes in childhood // Ann Clin Biochem. 2004. Vol. 41 (Pt 1). P. 10–16.
- Entrada E. // Childhood obesity. Series editors Feld L. G., Hyams J. S. P. 13–24.
- IDF (International Diabetes Federation). The IDF consensus definition of the metabolic syndrome in children and adolescents. Brussels: IDF, 2007. 24 p.
- Rosenberg B., Moran A., Sinaiko A. R. Insulin resistance (metabolic) syndrome in children // Panminerva Med. 2005. Vol. 47, № 4. P. 229–44.
- Shoelson S. E., Herrero L., Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance // Gastroenterol. 2007. Vol. 132. P. 2169–2180.
- Schwimmer J. B., Deutsch R., Rauch J. B., Behling C., Newbury R., Lavine J. E. Obesity, insulin resistance, and other clinico-pathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease // J. Pediatr. 2003. Vol. 143. P. 500–505.
- Tsai C. J. Is obesity a significant prognostic factor in acute pancreatitis? // Dig Dis Sci. 1998. Vol. 43. № 10. P. 2251–2254.
- Sibert J. R. Pancreatitis in childhood // Postgrad Med J. 1979. Vol. 55. P. 171–175.



Креон®

Эффективная терапия нарушений пищеварения





Креон® (панкреатин)
 Регистрационный номер: Креон 10 000 – П №015561/01, Креон 25 000 – П № 015582/01

Лекарственная форма: капсулы кишечнорастворимые. Фармакологические свойства: ферментный препарат, улучшающий процессы пищеварения. Панкреатические ферменты, входящие в состав препарата, облегчают расщепление белков, жиров и углеводов, что приводит к их полной абсорбции в тонкой кишке.

Показания к применению: заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы при следующих состояниях: муковисцидоз; хронический панкреатит; панкреатэктомия; рак поджелудочной железы; протоковая обструкция вследствие новообразования (например протоков поджелудочной железы или общего желчного протока); синдром Швахмана-Даймонда.

Противопоказания: повышенная чувствительность к панкреатину свиного происхождения или к любому из наполнителей; острый панкреатит; обострение хронического панкреатита. Во время беременности и лактации Креон применяется в случае, если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Способ применения и дозы: внутрь во время приема пищи. Дозу следует устанавливать с учетом индивидуальных особенностей пациента, к которым относятся степень недостаточности пищеварения и содержание жира в пище. С основным приемом пищи в среднем требуется от 25 000 до 80 000 ЕД липазы, а во время приема легкой закуски – половина индивидуальной дозы. Капсулы и минимикросферы следует проглатывать целиком, не разламывая их и не разжевывая, запивая достаточным количеством воды.

Побочное действие: общая частота возникновения неблагоприятных реакций была схожей с таковой при применении плацебо. Со стороны желудочно-кишечного тракта: наиболее часто боль в животе; в отдельных случаях запор, изменения стула, диарея, а также тошнота/рвота. Со стороны кожи, подкожной клетчатки: в отдельных случаях возникновение кожных аллергических реакций или реакций гиперчувствительности.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: сообщений о взаимодействии с другими лекарственными средствами или об иных формах взаимодействия не имеется.

См. полную информацию о препарате в инструкции по применению.

Регистрация



Abbott
A Promise for Life

119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 24
 Тел: +7 (495) 411-69-11
 Факс: +7 (495) 411-69-10
www.abbott-products.ru

К вопросу о роли пробиотических продуктов в профилактике заболеваний и сохранении здоровья человека

Д. В. Усенко, кандидат медицинских наук

ФГУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора», Москва

Ключевые слова: пробиотики, пробиотические продукты, профилактика, *Lactobacillus casei* DN-114001.

Популярность пробиотических продуктов, успевших за довольно короткий промежуток времени прочно войти в рацион питания населения многих стран Европы, Азии и Америки, во многом обеспечена привлекательностью концепции пробиотиков. Согласно определению, предложенному экспертным комитетом ФАО и ВОЗ: «Пробиотики — это живые микроорганизмы, которые при употреблении в необходимом количестве оказывают благоприятное воздействие на здоровье организма-хозяина» [1]. Именно научно подтвержденное «благоприятное воздействие на здоровье организма-хозяина», которое может заключаться в снижении риска развития тех или иных заболеваний, уменьшении выраженности симптомов имеющихся патологических состояний, восстановлении функции и поддержании нормального функционирования различных органов и систем организма человека, является одним из ключевых критериев включения продукта, обогащенного пробиотическими бактериями, в категорию «функциональных».

Среди продуктов функционального питания наибольшей популярностью пользуются пробиотические продукты. Чаще всего в качестве основы для их создания используются традиционные кисломолочные продукты, обогащенные штаммами пробиотических микроорганизмов — преимущественно бифидобактерий (*Bifidobacterium longum*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. bifidum*, *B. adolescentis*, *B. animalis*) и лактобактерий (*Lactobacillus rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. gasseri*). Именно пробиотический микроорганизм является компонентом, определяющим «функциональные» свойства готового продукта. Основные требования, предъявляемые к пробиотическим продуктам, — наличие в них в достаточном количестве живых и активных пробиотических бактерий, сохраняющих стабильность при хранении и жизнеспособность в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ); содержащиеся в них пробиотические микроорганизмы должны быть безопасны и способны приносить пользу здоровью хозяина, причем последнее требует подтверждения в контролируемых клинических исследованиях с использованием готового продукта, а не отдельно взятой пробиотической культуры.

Многолетние научные исследования позволили определить основные механизмы действия пробиотиков: антагонистическое воздействие на патогенные и условно-патогенные бактерии кишечной микрофлоры, укрепление слизистого барьера, а также влияние на параметры местного иммунного ответа.

Пожалуй, одним из наиболее изученных механизмов действия пробиотиков является их антагонистическое влияние на факультативную микрофлору ЖКТ. Многие годы основным фактором, оказывающим влияние на рост патогенной микрофлоры, считались молочная и уксусная кислота, перекись водорода и CO₂, являющиеся основным продуктом метаболизма гомо- и гетероферментативных

лактобацилл. В последующем было установлено, что антимикробная активность молочной кислоты, продуцируемой лактобациллами, зависит не столько от величины pH, сколько от совместного присутствия молочной, уксусной и пропионовой кислот. Синергизм такого сочетания обеспечивает ингибирование роста сальмонелл, эшерихий, клостридий и некоторых видов рода *Candida* [2, 3].

На протяжении ряда лет внимание исследователей привлекала способность ряда пробиотических микроорганизмов к продукции бактериоцинов и бактериоциноподобных субстанций [4]. По механизму действия бактериоцины весьма близки к антибиотикам, имея существенное отличие в том, что большинство из них ингибирует ограниченное число близкородственных микроорганизмов. При изучении спектра противомикробной активности бактериоцинов наблюдали угнетение роста клостридий, листерий, сальмонелл, шигелл, синегнойной палочки [5]. Другими продуктами метаболизма лактобацилл являются антибиотикоподобные субстанции — лантабиотики. По механизму действия они не отличаются от бактериоцинов, но являются менее чувствительными к действию амилаз и протеиназ и содержат аминокислоты, обычно не присутствующие в бактериоцинах. В последние годы исследования в области бактериоцинов сконцентрированы на изучении антибиотикоподобной субстанции «реутерин», продуцируемой штаммом *L. reuteri*, в присутствии большого количества других микроорганизмов, в частности с *E. coli* [6].

Следующим уровнем влияния пробиотических микроорганизмов на состояние защитных систем ЖКТ является слизистая оболочка. Как известно, патогенные бактерии усиливают проницаемость слизистого барьера кишечника, способствуя тем самым проникновению патогенных бактерий и пищевых макромолекул через его стенку. Было показано, что некоторые пробиотические штаммы способствуют предотвращению и восстановлению указанных повреждений слизистой оболочки [7]. В частности, было обнаружено, что *L. acidophilus* предотвращает разрушение межклеточных связей, увеличивая патоген-индуцированную резистентность эпителиоцитов, а также повышает экспрессию гена MUC-3, регулирующего секрецию муцина [8]. При ротавирусной инфекции некоторые пробиотики способны препятствовать адгезии вируса за счет изменения степени гликозилирования рецептора в эпителиальных клетках с использованием растворимого фактора, выделяемого пробиотиками.

В ряде исследований было продемонстрировано, что адгезия штаммов энтерогеоморрагической, энтероинвазивной и энтеропатогенной *E. coli* к клеткам эпителия кишки *in vitro* существенно снижалась при предварительном культивировании тканевого препарата с определенными штаммами пробиотических лактобацилл (*L. rhamnosus*, *L. acidophilus* или *L. plantarum*) перед внесением культуры патогенных эшерихий [9].

Большой научный интерес представляют иммунологические аспекты воздействия пробиотиков. Бактерии ЖКТ взаимодейству-

ют с рецепторами распознавания, присутствующими на поверхности эпителиальных клеток, инициируя срабатывание цепочки механизмов иммунологической защиты, например, выработку про- и противовоспалительных цитокинов. Система врожденного иммунитета распознает большую группу консервативных молекулярных структур в бактериях, включая липополисахариды (LPS), липотейхоевую кислоту и неметилованные CpG-фрагменты ДНК, а также способна различать «свои» и «чужие» структуры. Эти структуры распознаются рецепторами паттерн-распознавания, например, Toll-подобными рецепторами, которые активируются патогенными бактериями [10]. Пробиотические бактерии активируют ключевые компоненты, ответственные за выработку провоспалительных цитокинов и хемокинов, хотя для *L. rhamnosus* ответ был гораздо слабее, чем для *Streptococcus pyogenes* [11]. В исследовании Braat H. с соавт. сравнивалось влияние грамотрицательной *Klebsiella pneumoniae* и *L. rhamnosus* на созревание незрелых антиген-представляющих дендритных клеток (DC). При этом было отмечено, что оба микроорганизма индуцировали созревание DC, но обуславливали разный цитокиновый профиль. *Kl. pneumoniae* преимущественно активировала экспрессию клеток Т-хелперов типа Th-1, а *L. rhamnosus* уменьшала выработку провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли альфа (TNF-альфа) и интерлейкинов (IL) 6 и 12) незрелыми DC и продуцирование IL-12 и IL-18 зрелыми DC. Присутствие пробиотического штамма стимулировало образование Т-клеток, отличных от фенотипа Т-хелперов [12]. Эти результаты подтверждают идею о том, что пробиотические бактерии способны модулировать врожденный иммунный ответ как в «противовоспалительном», так и в «провоспалительном» направлениях.

Иммуномодулирующее влияние пробиотических микроорганизмов существенно отличается между разными штаммами. Так, при использовании препарата VSL#3 на основе смеси восьми различных штаммов (*L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *B. longum*, *B. infantis*, *B. breve* и *Streptococcus thermophilus*) [13] наблюдалась активация продукции IL-10 и подавление IL-12 за счет DC, поступающих из человеческой крови и собственной пластинки слизистой оболочки кишечника. Провоспалительное воздействие LPS было ослаблено за счет подавления продуцирования IL-12 в присутствии пробиотика VSL#3 при одновременном поддержании высокого уровня продуцирования IL-10. Основным эффектом от воздействия смеси VSL#3 обеспечивается бифидобактериями, которые активируют продуцирование IL-10. Кроме этого, большинство штаммов подавляет продуцирование IL-12 [14]. Результаты другой работы показали, что бифидобактерии способны играть главную роль в иммунологическом эффекте; ДНК *B. breve* и *B. infantis* из одной и той же комбинации пробиотиков (VSL#3) усиливает продукцию IL-10 и IL-1 [15]. С другой стороны, бифидобактерии содержат ДНК с высоким содержанием Г + Ц пар и, соответственно, большой фракцией неметилованных CpG-участков, которые оказывают воздействие на иммунную систему через взаимодействие с Toll-подобным рецептором 9, запуская процесс продуцирования провоспалительных цитокинов и стимулирования ответа Th-1 [16].

Переходя к освещению научно доказанных клинических эффектов созданных на основе пробиотиков продуктов, необходимо отметить, что исследовательский бум в этой области обусловлен как появлением новых методов изучения взаимодействия микроорганизма и макроорганизма, так и заинтересованностью ведущих компаний-производителей данных продуктов в получении достоверных доказательств эффективности своих разработок. Наиболее крупные научные центры, занимающиеся селекцией пробиотических микроорганизмов, изучением их свойств (в том числе составлением генетического паспорта микроорганизма), экспериментальными исследованиями безопасности их влияния на животных и человека, а также контролируемые клиническими исследованиями по оценке эффек-

тивности готовых продуктов, являются структурными подразделениями данных компаний. В международной научной печати на протяжении последних 5 лет ежегодно публикуется от 250 до 450 сообщений по проблеме пробиотиков, что, несомненно, способствует расширению наших знаний в данной области.

На сегодняшний день наиболее убедительно доказана эффективность пробиотиков и пробиотических продуктов в лечении и профилактике инфекций ЖКТ, профилактике антибиотико-ассоциированной диареи (ААД) (в т. ч. ассоциированной с *Clostridium difficile*). В единичных качественно спланированных исследованиях продемонстрирована эффективность некоторых штаммов пробиотиков в профилактике респираторных вирусных инфекций, аллергических заболеваний, язвенно-некротического энтероколита у новорожденных с низкой массой тела, эрадикации *Helicobacter pylori*.

Пробиотики в лечении и профилактике острых кишечных инфекций

Наиболее широко пробиотики применяются в лечении острых кишечных инфекций (ОКИ), в частности, ротавирусной инфекции, являющейся причиной значительного числа случаев острой диареи у детей. Результаты ряда клинических исследований демонстрируют сокращение продолжительности ротавирусной инфекции у детей при включении пробиотиков в терапию. Так, применение *L. rhamnosus* GG (в дозе 10^{10} – 10^{11} КОЕ в день) сокращало длительность диареи в среднем с 3,5 до 2,5 дней у детей с ротавирусной инфекцией [17, 18]. Использование *L. rhamnosus* GG усиливает специфический иммунный ответ макроорганизма на ротавирусную инфекцию, что сопровождается более значительным нарастанием уровня IgA-антител к ротавирусу в сыворотке у детей, получавших пробиотик, чем у не получавших его [19].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании оценивалась клиническая эффективность пробиотического штамма *L. casei* DN-114001 в составе кисломолочного продукта Actimel в ОКИ у 30 детей [20]. В группу сравнения были включены 30 детей аналогичного возраста и формы заболевания, получавших продукт-плацебо (кисломолочный продукт без пробиотической добавки). Было установлено, что включение в терапию основной группы детей Actimel с первых дней заболевания сопровождалось статистически достоверно более быстрым купированием симптомов интоксикации ($p = 0,035$) и анорексии ($p = 0,008$), сокращением продолжительности диареи ($3,08 \pm 0,25$ сут и $4,33 \pm 0,39$ сут, $p = 0,048$). Положительные изменения в составе фекальной микрофлоры характеризовались повышением уровня лактобактерий (с $6,43 \pm 1,8$ до $7,34 \pm 1,74$ IgKOE/г, $p = 0,026$) и бифидобактерий (с $8,4 \pm 1,62$ до $8,94 \pm 1,09$ IgKOE/г, $p = 0,088$). Снижение уровней стафилококков наблюдалось у 26,7% (с $5,25 \pm 1,15$ IgKOE/г до $4,67 \pm 0,46$ IgKOE/г), грибов рода *Candida* у 16,6% больных. Были получены данные о возможном иммуномодулирующем эффекте пробиотического штамма *L. casei* DN-114001, что подтверждается статистически достоверным нарастанием уровня IgA (с $53,42 \pm 5,18$ до $79,3 \pm 11,3$ мкг/мл, $p < 0,05$) в слюне детей основной группы, а также тенденцией к повышению уровня секреторного IgA у этих же больных (с $185,1 \pm 32,65$ до $202,8 \pm 35,2$ мкг/мл). В группе сравнения данные показатели существенно не изменялись.

Особый интерес представляют исследования по оценке эффективности пробиотических продуктов в профилактике кишечных инфекций. В многоцентровом исследовании, проведенном в 2000 г. во Франции, принимали участие 928 детей в возрасте от 6 до 24 месяцев, из которых 463 получали Actimel, а 465 — традиционный йогурт [21]. В течение 12 недель употребления изучаемых продуктов число детей, перенесших ОКИ, было значительно ниже в группе, получавшей Actimel (15,9%), чем в группе, получавшей йогурт (22%) ($p = 0,029$). Кроме этого, после 12 недель исследования количество

Двойные слепые плацебо-контролируемые исследования по изучению профилактического эффекта пробиотиков при ААД

Штамм пробиотика	Число больных	Лечение	Доля больных с диареей, %		Значение P
			Активная терапия	Плацебо	
<i>Lactobacillus</i> GG	60	Кларитромицин и тинидазол	3	27	0,04
<i>Lactobacillus</i> GG	267	Антибактериальная терапия в стационаре	29	30	0,93
<i>Lactobacillus</i> GG	119	Антибактериальная терапия острых респираторных инфекций у детей	5	16	0,05
<i>Lactobacillus</i> GG	188	Лечение детей с острыми инфекционными заболеваниями	8	26	0,05
<i>Lactobacillus</i> GG	85	Кларитромицин и тинидазол	5	30	0,018
<i>S. boulardii</i>	69	Антибактериальная терапия больных > 65 лет, госпитализированных по неотложным показаниям	21	14	–
<i>S. boulardii</i>	193	Госпитализированные больные, получающие бета-лактамы антибиотики	7	15	0,02
<i>S. boulardii</i>	180	Антибактериальная терапия в стационаре	9	22	0,038

детей, у которых обнаруживали антиген ротавируса в кале, уменьшилось с 5,21% до 0,29% в первой группе, что достоверно более значимо, чем во второй группе — с 4,81% до 2,2%.

В исследовании участвовал 201 здоровый ребенок в возрасте 4–10 месяцев, рандомизированный к получению детской молочной смеси, обогащенной *L. reuteri* (1-я группа, 68 детей), смеси, обогащенной *B. lactis* BB-12 (2-я группа, 73 ребенка), и обычной молочной смеси (3-я группа, 60 детей) [22]. В течение 12 недель исследования у детей двух первых групп, получавших пробиотики, было зарегистрировано меньше эпизодов лихорадки (0,11 и 0,27 соответственно; здесь и далее в среднем на одного ребенка) по сравнению с группой плацебо (0,41; $p = 0,001$). При этом продолжительность лихорадки в 1-й группе была короче (0,17), чем во 2 и 3 (0,86 и 0,83 соответственно; $p = 0,001$). В группе плацебо отмечалось большее число эпизодов диареи (0,31), чем у детей, получавших *L. reuteri* (0,02) и BB-12 (0,13; $p = 0,001$), и ее продолжительность в данной группе также была выше (0,59 в сравнении с 0,15 (1-я группа), 0,37 (2-я группа); $p = 0,001$). У детей, получавших лактобактерии, было отмечено меньшее число визитов в клинику по сравнению с группой BB-12 и контролем — 0,23, 0,52 и 0,55 соответственно ($p = 0,002$), меньшее количество дней отсутствия в детском центре — 0,14, 0,41 и 0,43 соответственно ($p = 0,015$), а также более редкое назначение антибиотиков — 0,06, 0,21 и 0,19 соответственно ($p = 0,037$).

В ряде публикаций сообщается об эффективности применения пробиотиков и пробиотических продуктов в профилактике внутрибольничных инфекций. В рамках исследования, проходившего в Польше, часть детей, находившихся в соматической больнице и не имевших симптомов инфекции ЖКТ, в течение всего срока госпитализации получали кисломолочный продукт, обогащенный *L. rhamnosus* GG или плацебо-продукт [23]. Было установлено, что прием продукта с *L. rhamnosus* GG сократил количество случаев острой диареи (33,3% против 6,7%, плацебо и *L. rhamnosus* GG соответственно, $p = 0,002$). И хотя между группами не было зарегистрировано статистически значимой разницы в распространении ротавирусного антигена в образцах фекалий (27,8% против 20%, плацебо и *L. rhamnosus* GG соответственно), сокращение числа гастроэнтеритов у детей в основной группе достигалось за счет уменьшения частоты ротавирусной инфекции (16,7% против 2,2%, плацебо и *L. rhamnosus* GG соответственно, $p = 0,02$).

Пробиотики в профилактике антибиотико-ассоциированной диареи

Наиболее изучена профилактическая эффективность *S. boulardii* и *L. rhamnosus* GG (таблица). Их использование снижало риск ААД

с 28,5% до 11,9% (RR 0,44, 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,25 до 0,77) [24]. При этом было показано, что значимый профилактический эффект достигается при использовании пробиотиков в суточной дозировке более 5×10^9 КОЕ (от 5,5 до 40×10^9 КОЕ в сутки).

Среди пробиотических продуктов достоверные результаты по оценке эффективности в профилактике ААД были получены для продукта Actimel, содержащего *L. casei* DN-114001 [33]. На фоне системной антибактериальной терапии ААД возникла у 7 (12%) из 57 больных, получавших Actimel, по сравнению с 19 (34%) из 56 больных в группе плацебо ($p = 0,007$). Абсолютное снижение риска составило 21,6% (с ДИ от 6,6 до 36,6%), а необходимое число пролеченных больных для получения одного благоприятного или предупреждения одного неблагоприятного исхода (NTT) оказалось равно 5 (ДИ от 3% до 15%). В основной группе не было выявлено ни одного случая *C. difficile*-диареи. В группе плацебо такая диарея имела место у 9 из 53 больных (17%) ($p = 0,001$). Абсолютное снижение риска *C. difficile*-диареи составило 17% (ДИ от 7% до 27%).

Пробиотики в профилактике респираторных вирусных инфекций

Влияние *L. rhamnosus* GG на сокращение количества респираторных инфекций исследовалось в детских садах Хорватии. Было показано, что среди детей, получавших ежедневно 100 мл ферментированного молочного продукта с *L. rhamnosus* GG ($n = 139$), наблюдалось значительное меньшее количество случаев инфекций дыхательных путей по сравнению с группой плацебо ($n = 142$) (42,2 против 67,6%, $p < 0,001$) [34].

Weizman и соавт. исследовали применение пробиотиков у детей грудного возраста (4–10 мес), посещающих детские сады. В ходе исследования дети получали *Bifidobacterium lactis* Bb-12, *Lactobacillus reuteri* ATCC55730 в составе искусственной адаптированной смеси или контрольный продукт без пробиотиков. В контрольной группе отмечалось большее количество дней пропуска вследствие лихорадки, большее количество эпизодов диареи и более частые пропуски посещения дошкольных детских учреждений, чем в группах, получавших препарат с пробиотиком [22]. Однако частота респираторных заболеваний не имела достоверных различий между группами.

Оценка эффективности пробиотического продукта Actimel, содержащего *L. casei* DN-114001, проводилась в США в исследовании с участием 638 детей 3–6 лет, посещающих детсады или школы [35]. Участники на протяжении 90 дней употребляли Actimel (основная группа) или продукт-плацебо. Установлено, что частота распространенных инфекционных заболеваний в основной группе (0,0782 слу-



ОДОБРЕНО
ИНСТИТУТОМ
ЭПИДЕМИОЛОГИИ

**

Знаете ли Вы, что...

- **Лактобактерии L.Casei Imunitass** и **витамины В6 и Д3** важны для крепкого иммунитета.
- **Новый Актимель** содержит*:
 - 10 миллиардов лактобактерий L.Casei Imunitass
 - 15% суточной потребности в этих витаминах.

Твой первый шаг к крепкому иммунитету!

* Расчет на одну бутылочку Актимель 100гр.

** Центральный Научно-Исследовательский Институт Эпидемиологии Роспотребнадзора

чая на 100 человеко-дней) была на 19% ниже, чем в группе плацебо (0,0986 случаев на 100 человеко-дней) (показатель заболеваемости — 0,81, 95% ДИ: 0,65; 0,99) ($p = 0,046$). Частота инфекций верхних дыхательных путей в основной группе (0,027 случаев на 100 человеко-дней) была на 18% ниже, чем в группе плацебо (0,033 случаев на 100 человеко-дней) (показатель частоты — 0,82, 95% ДИ: 0,68, 0,99, $p = 0,036$).

Заключение

За последние годы наши знания о механизмах действия пробиотиков значительно расширились, а содержащие их препараты и продукты питания прочно вошли в повседневную жизнь. Их адекватное использование может способствовать оптимизации состава кишечной микрофлоры, что является важным и необходимым инструментом профилактики различных заболеваний и сохранения здоровья человека. ■

Литература

1. Пробиотики и пребиотики. Всемирная гастроэнтерологическая организация (практические рекомендации). 2008, 24 с.
2. Adams M. R., Hall C. J. Growth inhibition of food-borne pathogen by lactic and acetic acids and their mixtures // *Int. J. Food Sci. Technol.* 1988, vol. 23. P. 292.
3. Moon N. J. Inhibition of the growth of acid tolerant yeasts by acetate, lactate and propionate and their mixture // *J. Appl. Bacteriol.* 1983, vol. 55. P. 455–460.
4. Silva M., Jacobus N. V., Deneke C., Gorbach S. L. Antimicrobial substance from a human *Lactobacillus* strains // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1987, vol. 31. P. 1231–1233.
5. Axelsson L. T., Chung T. C., Dobrogosz W., Lindgren S. Production of a broad spectrum antimicrobial substance by *Lactobacillus reuteri* // *Microbiol. Ecol. Health Dis.* 1989, vol. 2. P. 131–136.
6. Chung T. C., Axelsson L., Lindgren S. E., Dobrogosz W. J. In vitro studies on reuterin synthesis by *Lactobacillus reuteri* // *Microb. Ecol. Health Dis.* 1989, vol. 2. P. 137–144.
7. Rosenfeldt V., Benfeldt E., Valerius N. H., Paerregaard A. Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and intestinal permeability in children with atopic dermatitis // *J. Pediatr.* 2004. Vol. 145. P. 612–616.
8. Otte J. M., Podolsky D. K. Functional modulation on enterocytes by Gram-positive and Gram-negative microorganisms // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2004. Vol. 286. P. 613–626.
9. Michail S., Abernathy F. *Lactobacillus plantarum* inhibits the intestinal epithelial migration of neutrophils induced by enteropathogenic *Escherichia coli* // *J. Pediatr. Gastroenterol Nutr.* 2003, Mar; 36 (3): 385–391.
10. Cummings J. H., Antoine J. M., Azpiroz F. et al. PASSCLAIM-gut health and immunity // *Eur J Nutr.* 2004, Jun; 43 Suppl 2: II118–II173.
11. Miettinen M., Lehtonen A., Julkunen I., Matikainen S. *Lactobacilli* and *Streptococci* activate NF-kappa B and STAT signaling pathways in human macrophages // *J Immunol.* 2000, Apr 1; 164 (7): 3733–3740.
12. Braat H., de Jong E. C., van den Brande J. M. et al. Dichotomy between *Lactobacillus rhamnosus* and *Klebsiella pneumoniae* on dendritic cell phenotype and function // *J Mol Med.* 2004, Mar; 82 (3): 197–205. Epub 2003, Dec 13.
13. Gionchetti P., Rizzello F., Helwig U. et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial // *Gastroenterology.* 2003, May; 124 (5): 1202–1209.
14. Hart A. L., Lammers K., Brigid P. et al. Modulation of human dendritic cell phenotype and function by probiotic bacteria // *Gut.* 2004, Nov; 53 (11): 1602–1609.
15. Lammers K. M., Brigid P., Vitali B. et al. Immunomodulatory effects of probiotic bacteria DNA: IL-1 and IL-10 response in human peripheral blood mononuclear cells // *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2003, Sep 22; 38 (2): 165–172.
16. Jiang W., Pissetsky D. S. Enhancing immunogenicity by CpG DNA // *Curr Opin Mol Ther.* 2003, Apr; 5 (2): 180–185.
17. Guarino A., Canani R. B., Spagnuolo M. I. et al. Oral bacterial therapy reduces the duration of symptoms and of viral excretion in children with mild diarrhea // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997; 25: 516–519.
18. Kaila M., Isolauri E., Saxelin M. et al. Viable versus inactivated *Lactobacillus* strain GG in acute rotavirus diarrhea // *Arch Dis Child.* 1995; 72: 51–53.
19. Isolauri E., Kaila M., Mykkanen H., Ling W. H., Salminen S. Oral bacteriotherapy for viral gastroenteritis // *Digest. Dis. Sci.* 1994; 39: 2595–2600.
20. Горелов А. В., Усенко Д. В., Елезова Л. И., Буркин А. В. Оценка эффективности пробиотического продукта, содержащего *L. casei* DN-114001, в терапии острых кишечных инфекций у детей // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2005. № 4. С. 52–56.
21. Pedone C. A., Arnaud C. C., Postaire E. R., Bouley C. F., Reinert P. Multicentric study of the effect of milk fermented by *Lactobacillus casei* on the incidence of diarrhea // *Int. J. Clin. Prac.* 2000; 54 (9): 568–571.
22. Weizman Z., Asli G., Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents // *Pediatrics.* 2005; 115 (1): 5–9.
23. Szajewska H., Kotowska M., Mrukowicz J. Z., Armanska M., Mikolajczyk W. Efficacy of *Lactobacillus* GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants // *J Pediatr.* 2001, Mar; 138 (3): 361–365.
24. Szajewska H., Ruszczynski M., Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J Pediatr.* 2006, Sep; 149 (3): 367–372.
25. Armuzzi A., Cremonini F., Bartolozzi F. et al. The effect of oral administration of *Lactobacillus* GG on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy // *Aliment Pharmacol Ther.* 2001; 15: 163–169.
26. Thomas M. R., Litin S. C., Osmon D. R., Corr A. P., Weaver A. L., Lohse C. M. Lack of effect of *Lactobacillus* GG on antibiotic-associated diarrhea: a randomized, placebo-controlled trial // *Mayo Clin Proc.* 2001; 76: 883–889.
27. Arvola T., Laiho K., Torkkeli S. et al. Prophylactic *Lactobacillus* GG reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study // *Pediatrics.* 1999; 104: e64.
28. Vanderhoof J. A., Whitney D. B., Antonson D. L., Hanner T. L., Lupo J. V., Young R. J. *Lactobacillus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children // *J Pediatr.* 1999; 135: 564–568.
29. Cremonini F., Di Caro S., Covino M. et al. Effect of different probiotic preparations on anti-*Helicobacter pylori* therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study // *Am J Gastroenterol.* 2002; 97: 2744–2749.
30. Lewis S. J., Potts L. F., Barry R. E. The lack of therapeutic effect of *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-related diarrhoea in elderly patients // *J Infect.* 1998; 36: 171–174.
31. McFarland L. V., Surawicz C. M., Greenberg R. N. et al. Prevention of beta-lactam-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo // *Am J Gastroenterol.* 1995; 90: 439–448.
32. Surawicz C. M., Elmer G. W., Speelman P., McFarland L. V., Chinn J., van Belle G. Prevention of antibiotic-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii*: a prospective study // *Gastroenterology.* 1989; 96: 981–988.
33. Surawicz C. M., Elmer G. W., Speelman P., McFarland L. V., Chinn J., van Belle G. Prevention of antibiotic-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii*: a prospective study // *Gastroenterology.* 1989; 96: 981–988.
34. Hickson M., D'Souza A., Muthu N. et al. Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial // *BMJ.* 2007; 335: 80–85.
35. Merenstein D., Murphy M., Fokar A. et al. Use of a fermented dairy probiotic drink containing *Lactobacillus casei* (DN-114001) to decrease the rate of illness in kids: the DRINK study A patient-oriented, double-blind, cluster-randomized, placebo-controlled, clinical trial // *Eur J Clin Nutr.* 2010, July; 64 (7): 669–677.

Анализ ответа на базисную противовоспалительную терапию при раннем ревматоидном артрите и возможности дифференцированного подхода к выбору препаратов (результаты трехлетнего наблюдения)

Г. А. Хачкинаев

И. О. Соколов

И. Е. Лысенко

О. И. Нахрацкая, кандидат медицинских наук

НУЗ «Дорожная клиническая больница ОАО 'РЖД'», Ростов-на-Дону

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ранний серонегативный ревматоидный артрит, базисные противовоспалительные препараты, комбинированная терапия, метотрексат, лефлуномид.

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее частое воспалительное заболевание суставов, распространенность которого в популяции около 1%, а экономические потери от РА для общества сопоставимы с ишемической болезнью сердца.

Через 10 лет от начала болезни примерно 60% пациентов в большей или меньшей степени теряют трудоспособность, а треть становятся полными инвалидами. Жизненный прогноз у пациентов РА столь же неблагоприятен, как и при лимфогранулематозе, инсулинзависимом сахарном диабете и трехсосудистом поражении коронарных артерий.

Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что раннее активное лечение больных РА позволяет снизить риск ранней инвалидизации и улучшить отдаленный прогноз болезни.

С 2008 года по 2010 год на базе ревматологического отделения НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Ростов-Главный ОАО «РЖД» наблюдалось 76 больных с ранним РА со средней продолжительностью болезни $5,2 \pm 4,3$ мес. Средний возраст пациентов был $48,4 \pm 10,1$ года. Из них 12 мужчин и 54 женщины.

Диагноз установлен на основании классификационных критериев Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 года и классификационных критериев 2010 г. ACR/EULAR.

Серопозитивными по ревматоидному фактору (РФ) и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) было 69,7% больных и 30,1% — серонегативные по обоим показателям.

Большинство пациентов в качестве базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) получали метотрексат в дозе 10–20 мг в неделю как монотерапию или в сочетании с лефлуномидом. Распределение больных по получаемой базисной противовоспалительной терапии отражено в таблице и процентное их соотношение на рис. 1.

До и в процессе лечения всем больным РА проводились общеклинические лабораторные методы исследования, а также определялись показатели DAS28, HAQ каждые 12 недель в течение 96 недель, которые выявили примерно сопоставимые показатели в начале лечения (рис. 2, 3).

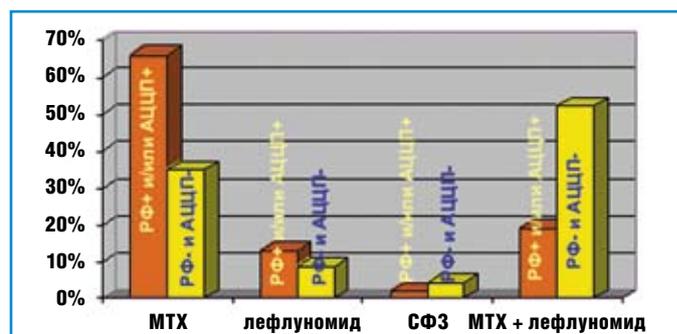


Рис. 1. Процентное соотношение больных по получаемым базисным противовоспалительным препаратам

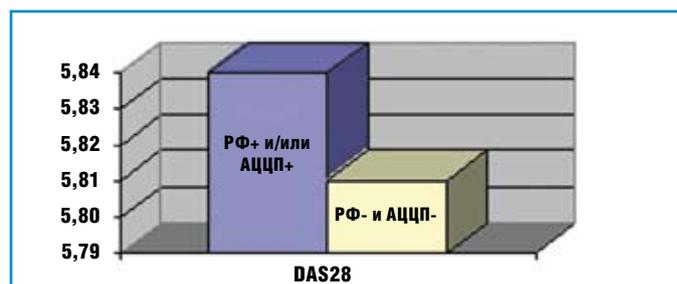


Рис. 2. Активность РА



Рис. 3. Качество жизни (HAQ)

Контактная информация об авторах для переписки:
rheumatolog-skgd@yandex.ru

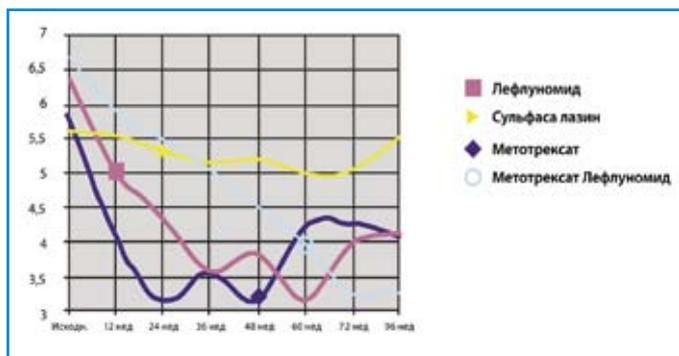


Рис. 4. Динамика ответа на базисную терапию РФ+ и/или АЦП+

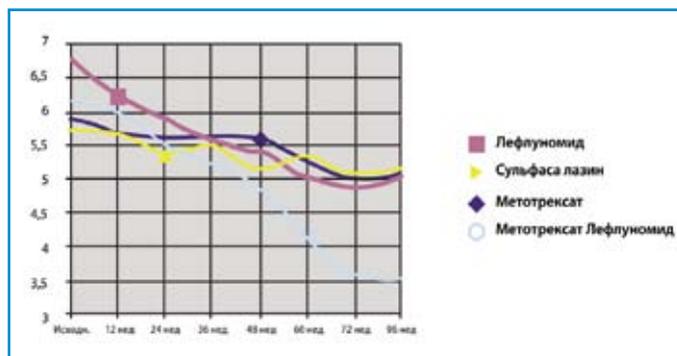


Рис. 5. Динамика ответа на базисную терапию РФ- и АЦП-

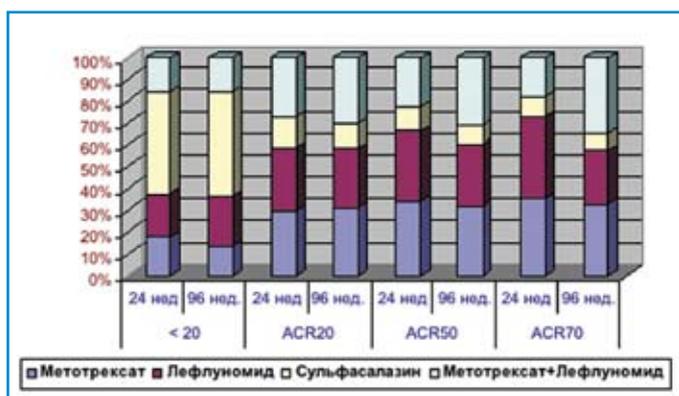


Рис. 6. Динамика ACR у РФ+/АЦП+-пациентов

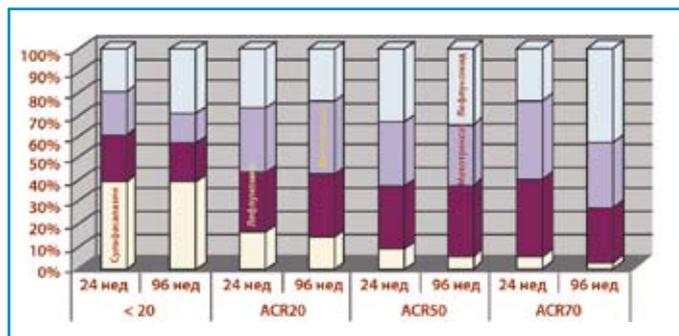


Рис. 7. Динамика ACR у РФ-/АЦП--пациентов

Из-за нежелательных явлений (НЯ) на метотрексат, лефлуноמיד и сульфасалазин 6 больных выбыло из анализируемого списка (рис. 1).

В результате динамического наблюдения четко отмечалась разница ответа на лечение у серопозитивных и серонегативных пациентов.

В группе серопозитивных пациентов наибольшее снижение активности наблюдалось у получающих метотрексат и лефлуноמיד с макси-

мумом к 48-й неделе, которое несколько увеличивалось к 60-й неделе и стабильно держалось до 96-й недели.

Значительно менее существенное снижение активности отмечалось у пациентов, получающих монотерапию сульфасалазином, и к 96-й неделе практически вернулось к исходной.

В группе пациентов с наиболее высокой активностью процесса и тяжелым течением, получающих комбинированную терапию метотрексатом и лефлуноמידом, отмечалось более медленное снижение активности и достигало максимума к 72-й неделе терапии и держалось стабильным к 96-й неделе.

В группе серонегативных пациентов монотерапия метотрексатом, лефлуноמידом и сульфасалазином в течение всего времени наблюдения отмечалось незначительное снижение активности процесса, тогда как при комбинации метотрексата и лефлуномида отмечено существенное уменьшение активности, максимально проявляющееся к 72-й неделе и сохраняющееся к 96-й неделе (рис. 5).

Ответчиков по ACR70 и ACR50 на базисную противовоспалительную терапию среди серопозитивных больных было примерно одинаково при монотерапии метотрексатом и лефлуноמידом как к 24-й неделе, так и 96-й неделе, тогда как количество ответчиков и ACR70, и ACR50 при комбинированной терапии метотрексатом и лефлуноמידом значительно нарастает к 96-й неделе лечения (рис. 6).

У серонегативных пациентов монотерапия метотрексатом и лефлуноמידом выявляет значительно меньшее количество ответчиков, особенно по ACR70, количество которых значительно снижается к 96-й неделе лечения (рис. 7).

Напротив, ответ на комбинированную терапию метотрексата с лефлуноמידом нарастал постепенно, и к 96-й неделе ответ по ACR70 наблюдался у 17,2% больных, а ACR50 — у 36,3%.

Примерно 17% всех больных оказались неответчиками на любую базисную терапию, и 8% не получили активную терапию из-за НЯ на метотрексат и лефлуноמיד и их комбинацию.

Таким образом, больным с ранним серонегативным РА по РФ и АЦП назначение комбинированной базисной противовоспалительной терапии дает выраженное и длительное уменьше-

Количественное распределение больных по БВП							Таблица
	Общее число	Выбыло из-за НЯ	Метотрексат	Лефлуноמיד	СФЗ	Метотрексат + лефлуноמיד	
Всего начали лечение (n)	76	6	43	9	2	22	
РФ+ и/или АЦП+	53	2	35	7	1	10	
РФ- и АЦП-	23	4	8	2	1	12	

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

СЕНТЯБРЬ

МЕДИЦИНА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ — 2011

Медоборудование. Фармация. Охрана здоровья матери и ребенка
Выставка
13–15 сентября
Волгоград
ВЦ «Царицынская ярмарка»
Тел.: (8442) 26-50-34, 23-33-77. www.zarexpo.ru

IV ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ДЕТСКОЙ АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ

«Аллергология и иммунология в педиатрии. Диагностика и фармакотерапия, аллергологическая диетология и профилактика, мониторинг и реабилитация: от атопического дерматита до бронхиальной астмы»
Сентябрь
ООО «Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России» (АДАИР).
Тел.: (495) 518-31-09, E-mail: adair@adair.ru, www.adair.ru

II СЪЕЗД ТЕРАПЕВТОВ ЮГА РОССИИ

Совместно с Европейской федерацией внутренней медицины (EFIM)
29–30 сентября
Ростов-на-Дону
НП «Дирекция «Национального Конгресса терапевтов».
Тел.: (495) 786-25-57. E-mail: congress@nc-i.ru. www.nc-i.ru

ОКТАБРЬ

2-АЯ РОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

Функциональные расстройства в общей медицинской практике
7–8 октября
Москва, гостиница «Холидей Инн Москва Сокольники»
(ул. Русаковская, 24)
Тел.: (495) 669-14-05. E-mail: info@functionaldisorders.ru

СЕМНАДЦАТАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

10–12 октября
Москва, РАГС
Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА)
Тел.: +7 926 213-25-52
E-mail: rgas@orc.ru, rga-org@yandex.ru. www.gastro.ru, www.liver.ru

X РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии
18–20 октября
Москва, проспект Мира, д. 150, ГК «Космос»
Московский НИИ педиатрии и детской хирургии
Тел.: (495) 484-58-02. E-mail: congress@pedklin.ru.
www.congress2011.pedklin.ru

I СЪЕЗД ТЕРАПЕВТОВ ПРИВОЛЖСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

20–21 октября
Пермь
НП «Дирекция «Национального Конгресса терапевтов».
Тел.: (495) 786-25-57. E-mail: congress@nc-i.ru. www.nc-i.ru

КАРДИОЛОГИЯ 2011

Современные подходы к диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний
Выставка/конференция
20–21 октября
Новосибирск
Новосибирский Областной Клинический Кардиодиспансер.
ЗАО «Фирма «АПЕКС»
Тел.: (383) 226-29-71, (383) 330-76-16. E-mail: apex-lena@yandex.ru

НОЯБРЬ

VI НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

23–25 ноября
Москва
НП «Дирекция «Национального Конгресса терапевтов».
Тел.: (495) 786-25-57. E-mail: congress@nc-i.ru. www.nc-i.ru

ДЕКАБРЬ

II-й КОНГРЕСС АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ УРАЛА С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

«Основные задачи службы охраны матери и ребенка в планах модернизации здравоохранения»
III-я Международная выставка «ДИТЯ И МАМА. ЕКАТЕРИНБУРГ 2011»
6–8 декабря
Екатеринбург
RTE Group, Тел.: +7 (495) 921-44-07. E-mail: v.dronova@rte-expo.ru
www.dm-ural.ru

С более подробной информацией о предстоящих мероприятиях Вы можете ознакомиться на сайте журнала «Лечащий Врач» <http://www.lvach.ru> в разделе «мероприятия»

реклама

ние активности заболевания и сохранение трудоспособности и качества жизни по сравнению с монотерапией любыми БПВП и может быть методом дифференцированного подхода к выбору базисной терапии.

У 16,8% (по DAS 28), а по ACR < 20% — у 31,2% больных отсутствует ответ на любую базисную противовоспалительную терапию, а 7,9% не получали БПВП из-за НЯ, что определяет контингент пациентов (≈30%) с ранним РА для проведения лечения генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП).

Полученные данные в целом соответствуют мировым данным. Так, в двойном слепом периоде исследования PREMIER [1], ремиссия (DAS 28 < 2,6) на метотрексате была достигнута у 21% пациентов через 52 недели и у 25% пациентов через 104 недели. ACR50 — у 46% и 43% через 52 и 104 недели соответственно и ACR70 у 28% через 52 и 104 недели.

Согласно рекомендациям EULAR [2], таким пациентам (не ответившим на один и более БПВП) рекомендуется назначение ГИБП. ■

Литература

1. *Breedveld E. C. et al.* The PREMIER Study A Multicenter, Randomized, Double-Blind Clinical Trial of Combination Therapy With Adalimumab Plus Methotrexate Versus Methotrexate Alone or Adalimumab Alone in Patients With Early, Aggressive Rheumatoid Arthritis Who Had Not Had Previous Methotrexate Treatment Arthritis Rheum. 2006; 54: 26–37.
2. *Smolen J. et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs // Ann Rheum Dis. 2010; 69: 964–975.
3. *Dr. Alan J. Silman.* Arthritis Research UK, Copeman House, Chesterfield S41 7 TD, UK // Ann Rheum Dis. 2010; 69: 1580–1588.
4. *B. Combe, C. Lukes, Breedveld, M. Dougados, P. Emery, G. Ferraccioli, J. M. W. Hazes, L. Klareskog, K. Machold, H. Nielsen, A. Silman, J. Smolen.* EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT) // Ann Rheum Dis. 2007; 66: 34–45.
5. *C. Turesson, L. T. H. Jacobsson, G. Sturfelt, E. L. Matteson, L. Mathsson, J. Ronnelid.* Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis // Ann Rheum Dis. 2007; 66: 59–64.
6. *K. Huub Han, Irene Speyer, Peter A. H. M. van der Lubbe, Patrick E. H. Seys, Ferdinand C. Breedveld, Ben A. C. Dijkmans.* Patient preferences for treatment: report from a randomised comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis (BeSt trial) // Ann Rheum Dis. 2007; 66: 1227–1232.
7. *S. L. Hider, A. J. Silman, W. Thomson, M. Lunt, D. Bunn, D. P. M. Symmons.* Can clinical factors at presentation be used to predict outcome of treatment with methotrexate in patients with early inflammatory polyarthritis? // Ann Rheum Dis. 2009; 68: 57–62.
8. *Klaus P. Machold, Robert Landewe, Josef S. Smolen, Tanja A. Stamm, Desiree M. van der Heijde, Kirsten N. Verpoort, Kerstin Brickmann, Janitzia Vazquez-Mellado, Dimitri E. Karateev, Ferdinand C.* // Ann Rheum Dis. 2010; 69: 495–502.
9. *John D. Isaacs, Gianfranco Ferraccioli.* The need for personalised medicine for rheumatoid arthritis // Ann Rheum Dis. 2011; 70: 4–7.
10. *Олюнин Ю. А.* Ранний ревматоидный артрит. Современные аспекты диагностики и лечения // Совр. ревмат. 2009; 1.
11. *Олюнин Ю. А.* Лефлюномид в комплексном лечении ревматоидного артрита // Совр. ревмат. 2008; 3.
12. *Чичасова Н. В., Бродецкая К. А., Иголкина Е. В.* Опыт длительного применения лефлюномида у больных активным ревматоидным артритом // РМЖ. 2005; 13 (8): 518–524.

Современная терапия заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей у лиц молодого возраста с избыточной массой тела

Г. Я. Хисматулина, кандидат медицинских наук, доцент

Л. В. Волевач, доктор медицинских наук, профессор

Г. А. Хакамова

М. А. Быченкова

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

Ключевые слова: заболевания желчевыводящей системы, избыточная масса тела, молодой возраст, Дюспаталин, качество жизни.

На сегодняшний день большой интерес вызывает сочетание патологии билиарной системы и избыточной массы тела. С одной стороны, патология билиарного тракта до настоящего времени остается одной из самых актуальных проблем в современной гастроэнтерологии, с другой стороны, ожирение является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний в мире, которое приобрело масштабы эпидемии. Свойственное ему разнообразие клинических проявлений, длительное и взаимоотношающееся течение, затяжные обострения обуславливают частую обращаемость больных за медицинской помощью. В современной терапии заболеваний желчевыводящей системы важнейшим направлением является коррекция моторно-тонической дисфункции билиарного тракта и вызываемых ими абдоминальных болей и нормализация физико-химических свойств желчи [1, 3, 5, 11].

Основными препаратами для снятия спазма любого генеза и купирования болевого синдрома являются миотропные спазмолитики [8, 9]. Среди препаратов данной группы особого внимания заслуживает препарат с селективным действием Дюспаталин, действующим веществом которого является мебеверина гидрохлорид [2, 7]. Препарат Дюспаталин нормализует моторику желудочно-кишечного тракта и желчевыводящей системы благодаря двойному механизму действия. Во-первых, это мощный миотропный спазмолитик, во-вторых — умеренный прокинетики, что проявляется в блокаде депо Ca^{2+} , ограничении выхода K^+ из клетки и предотвращении развития гипотонии, что дает возможность длительно применять Дюспаталин у различных категорий больных. Дюспаталин избирательно действует на билиарный тракт и кишечник, не влияет на холинэргическую систему, поэтому не наблюдается системного эффекта при его применении.

В современных условиях при проведении оценки эффективности различных методов лечения рекомендуется включать специальные показатели качества жизни. Понятие «продолжительность здоровой жизни», подразумевающее активность

в социальном и экономическом плане, на сегодняшний день становится приоритетным. Область исследования, где целью ставится изучение личности пациента (влияние заболевания и проводимого лечения на повседневную жизнь больного), получила название «качество жизни, относящееся к здоровью». Исследование показателей качества жизни является важным звеном в проведении разнообразных клинических исследований при различных заболеваниях, а рост интереса к этой проблеме является показателем стремления к целостному восприятию человека [6, 10].

Целью настоящего исследования явилась оценка клинической эффективности применения препарата Дюспаталин в терапии заболеваний желчного пузыря и желчевыводящей системы на фоне избыточной массы тела, включающая динамику клинических симптомов, моторно-тоническую функцию билиарной системы, биохимических показателей желчи и параметры качества жизни.

Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 68 пациентов в возрасте от 18 до 35 лет с хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ) на фоне избыточного веса, у которых одновременно выявлялись признаки дисфункции желчевыводящих путей (ДЖВП) (у 35 пациентов — гипокинез желчного пузыря, у 30 — гипертонус сфинктера Одди, у 19 — гипертонус сфинктера Люткенса, у 14 — сочетание гипертонуса обоих сфинктеров) и которые составили группу хронического холецистита. Из исследования исключались пациенты, принимавшие до исследования другие миотропные спазмолитики.

В зависимости от проводимой терапии все пациенты были разделены на две группы. В первую (I) группу вошли 34 пациента, получавшие в составе комплексной терапии (антибактериальная терапия по показаниям, желчегонные средства, ферментные препараты, антациды) препарат Дюспаталин по 200 мг 2 раза в день за 20 минут до еды в течение 30 дней. Вторую (II) группу составили 34 пациента с хроническим холециститом, получавшие комплексную терапию в течение 30 дней. Указанные группы были сопоставимы по возрасту, полу и тяжести изменений в желчевыводящей системе.

Диагноз у пациентов обеих групп был верифицирован с помощью клиничко-функциональных, лабораторных и инструмен-

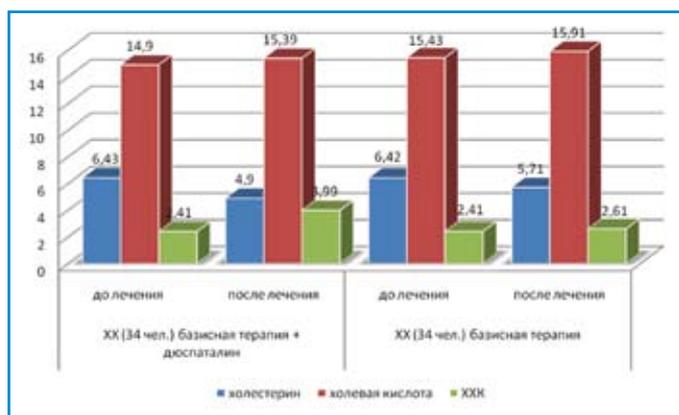


Рис. 1. Динамика показателей пузырной порции ЭХДЗ в исследуемых группах до и после лечения (M ± m)

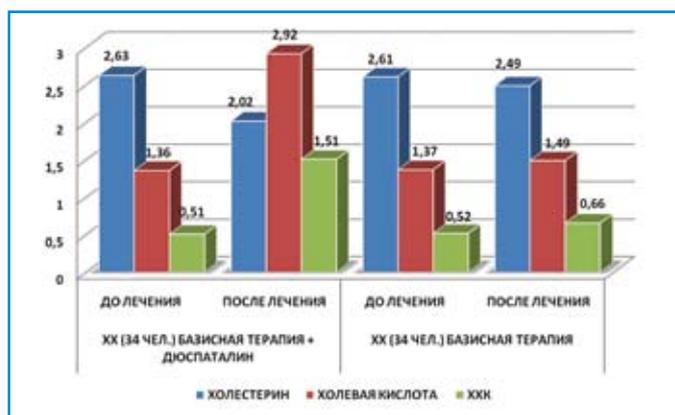


Рис. 2. Динамика показателей печеночной порции ЭХДЗ в исследуемых группах до и после лечения (M ± m)

Сравнительная клиничко-инструментальная эффективность лечения у обследованных пациентов (M ± m, %)

Таблица

Показатель	Первая группа (n = 34)	
	До лечения	После лечения
Показатели УЗИ: толщина стенок желчного пузыря, мм	3,20 ± 0,035***	2,60 ± 0,036
Исходный объем желчного пузыря, мл	36,17 ± 2,3**	32,7 ± 0,9
Объем желчного пузыря в конце желчегонной пробы, мл	17,45 ± 0,12***	11,25 ± 0,07

Примечание: достоверное отличие от группы до лечения: * (p < 0,05); ** (p < 0,01); *** (p < 0,001). Chi Square (X²) Test.

тальных методов исследования. Диагноз «Хронический некалькулезный холецистит» был установлен в соответствии с классификацией хронического холецистита (Циммерман Я. С., 2002). Основными критериями УЗ-диагностики ХНХ явились: 1) утолщение стенки желчного пузыря (более 3 мм) и повышение ее эхогенной плотности (за счет воспалительного отека и разрастания фиброзной ткани); 2) наличие ультрасонографического симптома Мерфи (болезненности в точке желчного пузыря при надавливании УЗ-датчиком); 3) увеличение размеров желчного пузыря более чем на 5 см от верхней границы нормы; 4) наличие тени от стенок желчного пузыря в виде «нимба» вокруг него, бедного эхосигналами. Для выявления и верификации избыточной массы тела использовались следующие критерии: масса тела, рост. Избыточная масса тела рассчитывалась согласно рекомендации ВОЗ. За нормальную массу тела принимались значения индекса массы тела (ИМТ) (масса тела (кг)/рост (м²)) 18,5–24,9 кг/м, за избыточную массу тела — 25,0–29,9 кг/м². Критериями исключения были лица со вторичным, симптоматическим ожирением (церебральным, эндокринным, с установленным генетическим дефектом), лица с местным ожирением, пациенты, страдающие нервной булимией, артериальной гипертензией, другой выраженной сопутствующей патологией, беременные женщины.

В комплекс исследования входило: традиционное клиническое исследование с оценкой клинических симптомов, биохимическое исследование крови, ультразвуковая диагностика, копрологическое исследование, этапное хромотическое дуоденальное зондирование (ЭХДЗ). ЭХДЗ проводилось с графической регистрацией желчеотделения, микроскопическим и биохимическим исследованием полученных фракций желчи [4]. В качестве общей методики для оценки качества жизни использовался краткий опросник MOS SF-36, позво-

ляющий наиболее полно изучить качество жизни пациентов с заболеваниями желчевыводящей системы. Структура MOS SF-36 включает такие шкалы, как физическое функционирование (ФФ), ролевое физическое функционирование (РФФ), физическую боль (Б), общее здоровье (ОЗ), жизнеспособность (Ж), социальное функционирование (СФ), ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ) и психологическое здоровье (ПЗ). Статистический анализ данных осуществлялся с использованием стандартных пакетов программ (Statistica, MS Excel) для персональных компьютеров. Сравнение двух независимых выборок осуществляли с применением t-критерия Стьюдента для количественных данных при нормальном распределении величин показателя или U-критерия Манна-Уитни для порядковых данных и для количественных данных при отличающемся от нормального распределения величин показателя. Для оценки достоверности различий результатов наблюдения между двумя группами применяли «χ²» — тест и критерий Фишера (абсолютные показатели). Проверка статистических гипотез выполнялась при критическом уровне p = 0,05.

Проведенные исследования выполнены в соответствии с Хельсинкской декларацией (одобрено этическим комитетом учреждения).

Результаты и обсуждение

По результатам исследования основными клиническими проявлениями у пациентов при заболеваниях желчевыводящей системы являлись болевой, диспепсический и астеновегетативный синдромы. Одним из главных критериев эффективности терапии хронического холецистита, ДЖВП было устранение болевого синдрома.

Среди обследуемых лиц первой (I) группы до лечения жалобы на боли предъявляли все пациенты. Оценка болевого синдрома

после недельной проведенной терапии Дюспаталином показало полное его исчезновение у 47,1% пациентов, у 52,9% — болевые ощущения уменьшились и изменился их характер: значительно снизилась продолжительность, интенсивность и частота появления болей. К концу курса лечения болевой синдром был купирован у всех пациентов первой группы. Во второй (II) группе при обследовании болевой синдром отмечался также у всех пациентов. В процессе комплексной терапии через семь дней боль полностью исчезла у 14,7% пациентов, у 41,2% — было отмечено снижение интенсивности боли, у 44,2% — изменения болевого синдрома не наблюдалось; к концу курса терапии болевой синдром сохранился у 14,7% пациентов. В группе пациентов, получавших базисную терапию и Дюспаталин, чаще купировался и диспепсический синдром: тошнота, горечь, сухость во рту, изжога, метеоризм, запоры. К концу курса лечения диспепсические проявления сохранились лишь у 8,8% пациентов первой группы и у 20,5% второй группы. В результате купирования болевой синдром у пациентов на фоне применения Дюспаталина достоверно чаще устранялись клинические проявления астеновегетативного синдрома: к концу курса терапии не отмечался — у 35,3%, уменьшился — у 52,9%, без изменений — у 11,8%, а в группе сравнения у 17,6%, 55,8% и 26,6% пациентов соответственно.

Изучение динамики данных, полученных при проведении этапного хромотического дуоденального зондирования, является одним из условий изучения терапевтического действия препаратов, применяемых при заболеваниях желчевыводящей системы. У больных до лечения был изменен ряд показателей ЭХДЗ. Были выявлены однотипные изменения в обеих группах пациентов в виде уменьшения времени закрытого сфинктера Одди (II фаза), повышения объемов протоковой фазы, пузырной фазы и печеночной фазы желчи.

При анализе динамики дискинетических расстройств у пациентов первой группы по данным ЭХДЗ отмечался высокий процент нормализации показателей, улучшения деятельности желчного пузыря и сфинктерного аппарата. Больных с отсутствием положительной динамики не было. Отсюда следует, что у пациентов на фоне применения Дюспаталина наблюдается купирование моторно-тонических нарушений вне зависимости от их вида. Применение Дюспаталина у пациентов с хроническим холециститом с гипокинезом желчного пузыря привело к его нормализации у 51,4%, а у 48,5% к улучшению. При гипертонусе сфинктера Одди нормализация его деятельности отмечалась у 73,3%, улучшение у 26,6%, при гипертонусе сфинктера Люткенса у 42,1% и 57,9% соответственно. Анализ показателей дисфункциональных расстройств желчевыводящей системы выявил, что в первой группе пациентов лечение больных хроническим холециститом на фоне избыточной массы тела с применением Дюспаталина превосходило по эффективности терапию во второй группе пациентов по всем параметрам. У пациентов второй группы при комплексной терапии положительный эффект по данным ЭХДЗ выявлялся лишь в восстановлении функции сфинктера Одди (II фаза): время (мин) $8,7 \pm 0,2$ и $5,2 \pm 0,2$ $p < 0,05$; и $8,7 \pm 0,4$ и $6,3 \pm 0,3$, однако он был достоверно не значим; при гипертонусе сфинктера Одди нормализация его деятельности отмечалась лишь у 33,3%, улучшение у 66,7%.

Уменьшение литогенности желчи является важным условием профилактики холелитиаза, что особенно актуально становится у лиц с избыточным весом. В этой связи в процессе лечения больных изучался биохимический состав желчи в обеих группах. В первой группе больных на фоне лечения Дюспаталином отмечалась положительная динамика биохимических показателей

Дюспаталин®



**Точность действия
против спазма и боли**



- Устраняет боль при спазмах желчных путей*
- Обладает высокой тропностью к сфинктеру Одди*
- Нормализует отток желчи*

* Ильченко А.А., РМЖ, Том 11, №4, 2003

Дюспаталин® (мебеверин)

Регистрационное удостоверение П №011303/01 Капсулы пролонгированного действия, в 1 капсуле содержится 200 мг мебеверина гидрохлорида. Показания к применению: Симптоматическое лечение боли, спазмов, дисфункции и дискомфорта в области кишечника, связанных с синдромом раздраженного кишечника. Симптоматическое лечение спазмов органов желудочно-кишечного тракта (в т. ч. обусловленных органическими заболеваниями). Противопоказания: Гиперчувствительность к любому компоненту препарата. Возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности). Побочное действие: Со стороны иммунной системы: Реакции гиперчувствительности. Крапивница, ангионевротический отек, в том числе лица, экзантема. Данных недостаточно для оценки частоты случаев. Применение во время беременности и в период лактации: Клинические данные о лечении беременных женщин отсутствуют. Назначать препарат беременным женщинам следует с осторожностью, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Информация об экскреции мебеверина в материнское молоко недостаточно. Не следует принимать Дюспаталин® во время кормления грудью. Способ применения и дозы: Принимать внутрь, не разжевывая с достаточным количеством воды (не менее 100 мл). По одной капсуле (200 мг) 2 раза в сутки, одна - утром и одна - вечером, за 20 минут до еды. Информация для медицинских работников!

119334, Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5
Тел.: (495) 411-69-11, факс: (495) 411-69-10

реклама

www.gastrosite.ru
www.abbott-products.ru

Abbott
A Promise for Life

пузырной и печеночной желчи. В пузырной порции желчи было отмечено снижение уровня холестерина ($6,43 \pm 0,31$ ммоль/л и $4,9 \pm 0,32$ ммоль/л), увеличение уровня холевой кислоты ($14,9 \pm 0,32$ ммоль/л и $15,39 \pm 1,28$ ммоль/л) и холатохолестеринового коэффициента ($2,41 \pm 0,19$ и $3,99 \pm 0,37$; $p < 0,05$) (рис. 1).

В печеночной порции желчи отмечалось также снижение уровня холестерина ($2,63 \pm 0,22$ ммоль/л и $2,02 \pm 0,16$ ммоль/л), увеличение уровня холевой кислоты ($1,36 \pm 0,12$ ммоль/л и $2,92 \pm 1,17$ ммоль/л; $p < 0,05$) и холатохолестеринового коэффициента ($0,51 \pm 0,11$ и $1,51 \pm 0,79$; $p < 0,05$). Во второй группе больных после проведенного лечения также наблюдались изменения в содержании пузырной и печеночной желчи холестерина ($6,42 \pm 0,15$ ммоль/л и $5,71 \pm 0,23$ ммоль/л; $2,61 \pm 0,09$ ммоль/л и $2,49 \pm 0,06$ ммоль/л), холевой кислоты ($15,43 \pm 0,32$ ммоль/л и $15,91 \pm 0,25$ ммоль/л; $1,37 \pm 0,14$ ммоль/л и $1,49 \pm 0,12$ ммоль/л) и холатохолестеринового коэффициента ($2,41 \pm 0,04$ и $2,61 \pm 0,02$; $0,52 \pm 0,14$ и $0,66 \pm 0,12$), которые были достоверно незначимы (рис. 2).

Следовательно, лечение пациентов с хроническим холециститом с избыточной массой тела на фоне применения Дюспаталина влияет на литогенные свойства пузырной и печеночной желчи.

Важным следствием терапии на фоне комплексного применения Дюспаталина явились данные результатов ультразвукового исследования билиарной системы. В результате проведенного комплексного лечения у больных обеих группы была отмечена положительная динамика в показателях ультразвукового исследования. Однако достоверно более выраженные изменения были получены в группе пациентов, получавших кроме базисного лечения препарат Дюспаталин: уменьшение толщины стенки желчного пузыря, нормализация объема желчного пузыря, восстановление его моторно-эвакуаторной функции (таблица).

При анализе качества жизни среди пациентов обеих групп было выявлено достоверное снижение показателей по всем исследуемым шкалам, что свидетельствует о снижении качества жизни у пациентов с заболеваниями желчевыводящей системы на фоне избыточной массы тела. Среди больных, получавших препарат Дюспаталин, наибольшее отличие показателей качества жизни в процессе лечения наблюдалось по шкалам РЭФ — до $49,7 \pm 2,47$ и после лечения $81,4 \pm 2,04$, $p < 0,05$; РФФ — до $54,9 \pm 3,06$ и после лечения $80,7 \pm 2,51$, $p < 0,05$; Б — до $52,7 \pm 3,16$ и после лечения $83,7 \pm 1,46$, $p < 0,05$; в сравнении со второй группой отличия показателей качества жизни на 37,6%, 26,7%, 30,4% соответственно. Несколько меньшие отличия были получены при сопоставлении шкал ОЗ — до $55,2 \pm 2,47$ и после лечения $78,9 \pm 0,52$, $p < 0,05$; ПЗ — до $53,1 \pm 2,19$ и после лечения $72,2 \pm 0,82$; СФ — до $61,5 \pm 2,28$ и после лечения $78,4 \pm 2,15$; Ж — до $47,9 \pm 2,12$ и после лечения $67,5 \pm 1,32$. В ходе лечения пациентов первой группы наименьшие различия показателей качества жизни наблюдались по шкале ФФ — до $82,2 \pm 2,32$ и после лечения $84,2 \pm 0,38$; в сравнении со второй группой пациентов отличия показателей качества жизни данных на 2,4% и 0,8% соответственно. Следовательно, в ходе лечения при оценке качества жизни пациентов с хроническим холециститом в сочетании с избыточной массой тела с помощью анкеты SF-36 выявлено, что приоритетными были шкалы эмоционального функционирования, физической боли и ролевого физического функционирования, которые на фоне лечения препаратом Дюспаталином у больных дали наиболее высокие показатели, были достоверно значимы, что свидетельствовало об улучшении качества жизни данных пациентов после проведенного лечения.

Таким образом, на фоне курсовой терапии Дюспаталином у пациентов при хроническом холецистите с избыточной массой тела отмечалось значительное улучшение клинико-биохимических показателей, ультразвуковой картины, параметров качества жизни. Применение Дюспаталина дает возможность охватить ряд звеньев патогенеза хронического холецистита: восстановить как биохимический состав желчи, так и провести коррекцию моторно-тонических расстройств, что будет способствовать уменьшению риска желчного камнеобразования. Терапия с применением Дюспаталина позволяет избежать полипрагмазии у пациента и получить явное фармакоэкономическое преимущество. Получена хорошая переносимость препарата, побочных реакций в ходе лечения не отмечалось. Следовательно, клиническая эффективность Дюспаталина позволяет рекомендовать его пациентам в комплексной терапии билиарной патологии при сочетании с избыточной массой тела.

Выводы

1. У больных с заболеваниями желчного пузыря и желчевыводящей системы при сочетании с избыточной массой тела применение Дюспаталина приводит к быстрому нивелированию болевого, диспепсического, астеновегетативного синдромов.
2. Применение Дюспаталина способствует коррекции моторно-тонических расстройств желчного пузыря, сфинктерного аппарата и нормализации физико-химических свойств пузырной и печеночной желчи.
3. На фоне лечения Дюспаталином у больных с билиарной патологией и избыточной массой тела отмечается улучшение показателей качества жизни.
4. Клиническая эффективность Дюспаталина независимо от вида билиарной дисфункции позволяет считать Дюспаталин препаратом выбора на любом этапе современной терапии как с лечебной, так и с профилактической целью. ■

Литература

1. Гастроэнтерология. Национальное руководство / Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Ассоциация медицинских обществ по качеству. Ред. В. Т. Ивашкин. М.: Гэотар Медиа, 2008. 700 с.
2. Климанов А. Е. Дюспаталин в терапии функциональных заболеваний кишечника и желчевыводящих путей // Русский медицинский журнал. 2003. Т. 1. № 5. С. 70–73.
3. Ильченко А. А. Фармакотерапия при заболеваниях желчного пузыря и желчных путей. М.: МИА, Герус, 2010. 160 с.
4. Максимов В. А., Чернышов А. Л., Тарасов К. М. Дуоденальное исследование. М.: Мед. газета, 1998. 193 с.
5. Маев И. В. Болезни билиарного тракта: диагностика и лечение. Учебное пособие. М., 2010. 88 с.
6. Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине СПб.: Издательский дом «Нева»; М.: ОЛМА-ПРЕСС Звездный мир, 2002. 320 с.
7. Яковенко Э. П., Агафонова Н. А., Яковенко А. В. Эффективность мебеверина гидрохлорида в коррекции моторных нарушений кишечника // Русский медицинский журнал. 2005. Т. 7, № 2. С. 3–7.
8. Schirmer B. D., Winters K. L., Edlich R. F. Cholelithiasis and cholecystitis // J. Long Term. Eff. Med. Implants. 2005. Vol. 15, № 3. P. 329–38.
9. Paumgartner G. Medical treatment of cholestatic liver diseases: From pathobiology to pharmacological targets // Gastroenterol. 2006; 12 (28): 4445–4451.
10. Quality of Life Assessment: an Annotated Bibliography. Geneva, 1994. 223 p.
11. World Health Organisation. The World Health Report. Geneva.: Who, 1999. P. 526.

Особенности терапии функционального панкреатического расстройства сфинктера Одди у пациентов с жировой болезнью печени на фоне алиментарной формы ожирения

В. Б. Гриневич, доктор медицинских наук, профессор

Е. И. Сас, доктор медицинских наук

Ю. А. Кравчук, кандидат медицинских наук

О. И. Ефимов, кандидат медицинских наук

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

Ключевые слова: ожирение, функциональные расстройства сфинктера Одди, Бускопан.

Статистика последних лет свидетельствует о неуклонном увеличении количества полных людей во всем мире. Эта проблема затрагивает все слои населения, независимо от национальной, социальной и профессиональной принадлежности, а также региона проживания, возраста и пола. Вместе с ожирением растут и распространенность заболеваний, патогенетически связанных с ним [15].

Формирование избыточной массы тела, как правило, ассоциируется с расстройствами пищевого поведения, имеющими психологически/ситуационно обусловленный характер. Подтверждением чему явились исследования Heather M. Organ (2009), указывающие, что расстройства пищевого поведения могут быть связаны с повышенной смертностью. Так, летальность оказалась в 5,86 раза выше у пациентов, страдающих нервной булимией (95% доверительный интервал 4,17 до 8,26), а максимальной — у страдающих нервной анорексией [16].

С другой стороны, использование зарегистрированных в России препаратов для снижения массы тела не всегда приводит к желаемому результату. Анализ пациентов, резистентных к проводимой терапии, позволил отнести нарушения углеводного обмена к числу наиболее неблагоприятных по прогнозу терапии значимых факторов. В свою очередь этот факт привел исследователей к закономерному использованию комбинированной терапии у данной категории пациентов, с обязательной коррекцией гликемического профиля пациента [14].

Так, использование агониста глюкагоноподобного пептида-1 лираглутида (Victoza)

в составе комбинированной терапии позволило не только улучшить общий контроль гликемии у пациентов с алиментарной формой ожирения, но и способствовало впоследствии снижению массы тела. Изучение этих пациентов позволило выявить в подавляющем числе случаев функциональные панкреатические или билиарные расстройства сфинктера Одди, а зачастую и хронический панкреатит (ХП) смешанного (билиарного и метаболического) генеза, что стало результатом избыточной массы тела. С другой стороны, изменение функциональной активности инсулярного аппарата и развитие гиперинсулинизма приводило к избыточной стимуляции центра голода [18, 19].

Следует отметить и особенности развития ХП у данных пациентов на фоне значимой пролиферации жировой ткани, липоматозе поджелудочной железы (ПЖ), сосудистом склерозе, а также перидуктальном и перилобулярном фиброзе ПЖ [17, 12]. При этом липоматоз ПЖ закономерно коррелирует с выраженностью стеатоза печени [21] и является индуктором нарушений углеводного обмена посредством липотоксического воздействия на инсулярный аппарат.

С другой стороны, было установлено, что жировая инфильтрация печени играет определенную роль в развитии патологического процесса при ХП. Следует считать, что развитие неалкогольной жировой болезни печени сопровождается не только изменением функциональной активности клеток печени, но и комплексной перестройкой регуляции гомеостаза, способствующей прогрессии нарушений углеводного и липидного видов обмена. В свою очередь метаболические нарушения способствуют как изменению физико-химических свойств желчи с развитием билиарных расстройств, так и непосредственно прогрессии ХП. Таким

образом, пищеварительный тракт является своеобразной ареной сражения у тучных пациентов, где уже на ранних стадиях развертываются основные патогенетические механизмы формирования компонентов МС, что, безусловно, негативно сказывается на течении ХП и функциональных расстройств сфинктера Одди. В свою очередь развитие моторных и секреторных расстройств желудочно-кишечного тракта приводит к нарушению функциональной активности микробно-тканевого комплекса кишечника и дисбалансу между активностью про- и противовоспалительных цитокинов, отражающему наличие длительно существующего хронического системного воспаления.

В основе патогенетической терапии как ХП, так и функциональных нарушений сфинктера Одди лежит принцип создания «функционального покоя», который достигается использованием мощных современных секретолитических препаратов. Безусловными лидерами в этой группе являются последние поколения ингибиторов протонной помпы (ИПП). Снижая желудочную секрецию, ИПП влияют на секретинный и гастриновый механизмы стимуляции гидрокинетической секреторной составляющей ПЖ и таким образом позволяют снижать внутрипротоковое давление, эффективно нивелируя болевые проявления. В том числе и с этой целью используются современные полиферментные препараты. Известно, что физиологическая регуляция выработки собственных ферментов ПЖ осуществляется по механизму обратной связи. При поступлении ферментов (в частности, протеаз) в просвет двенадцатиперстной кишки (ДПК) происходит их взаимодействие с холецистокинин-рилизинг-пептидом. При достаточно высоком уровне панкреатических ферментов в ДПК происходят инактивация рилизинг-пептида,

Таблица 1

Распределение больных ФПРСО в зависимости от длительности анамнеза заболевания		
Длительность анамнеза	Количество больных	%
До 1 года	14	12
От 1 года до 5 лет	10	8,5
От 5 до 10 лет	17	14,5
Более 10 лет	76	65
Итого:	117	100

Таблица 2

Жалобы	Средний балл по ВАШ	
	ФПРСО ₁	ФПРСО ₂
Самочувствие	3,2	3,03
Активность	3,24	3,08
Боль в животе	2,95	3,05
Изжога	1,14	1,25
Отрыжка	1,15	1,56
Вздутие живота	2,3	2,23
Стул (количество)	3,04	1,42
Стул (1 — плотный, 2 — овечий, 3 — нормальный, 4 — кашицеобразный, 5 — жидкий)	3,8	3,18
Тошнота	0,7	0,69
Чувство горечи во рту	1,2	1,27
Аппетит	3,1	3,3

Таблица 3

Показатель	ФПРСО ₁		ФПРСО ₂	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Кортизол	456,53 ± 68,99	382,61 ± 60	482,09 ± 23,95	399,54 ± 35,93*

* Различия с группой сравнения статистически значимы ($p < 0,05$).

снижение синтеза холецистокинина (ХЦК) и как следствие — снижение выработки ферментов ПЖ. Таким образом, точкой приложения полиферментной терапии является как заместительная терапия при развитии внешнесекреторной недостаточности, так и торможение секреторной активности ПЖ по механизму «отрицательной обратной связи».

Следующим неотъемлемым звеном в терапии ХП является использование спазмолитических препаратов с целью разрешения дисфункции сфинктера Одди и гипертензии главного панкреатического протока. При отсутствии эффекта от консервативной терапии дисфункции сфинктера Одди и наличии данных о его стенозе восстановление проходимости сфинктера Одди проводят оперативным путем (сфинктеротомия).

Закономерно, что у пациентов с алиментарной формой ожирения помимо традиционных подходов к терапии ХП и функ-

циональных нарушений сфинктера Одди, основанных на создании условий «функционального покоя», устранении дисфункции сфинктера Одди и компенсации внешне-секреторной недостаточности ПЖ, активно рассматриваются варианты метаболической терапии и нормализации функционального состояния микробно-тканевого комплекса.

Таким образом, использование препаратов, обладающих комплексным спазмолитическим, секретолитическим и метаболическим действием, является не только патогенетически оправданным, но и перспективным направлением в лечении данной категории пациентов.

Материалы и метод

Многоцентровые исследования, проведенные в течение последних лет, позволяют представить комплексный вариант терапии функциональных панкреатических расстройств сфинктера Одди (ФПРСО),

основанный на комбинировании стандартной схемы (спазмолитические, секретолитические и полиферментные препараты) и препаратов с метаболическим действием. В настоящем исследовании нами использовался гиосцина бутилбромид (Бускопан) 3 раз в день — в суточной дозировке 60 мг, как препарат, обладающий спазмолитическим и секретолитическим действием, а также способным моделировать функциональную активность бета-клеток.

В состав анализируемой выборки было привлечено 117 пациентов с ожирением I–II степени, страдающих ФПРСО, средний возраст которых составил $43,9 \pm 11,6$ года ($40,9 \pm 3,5$ года — у мужчин, $48,6 \pm 11,7$ года — у женщин). Распределение больных ФПРСО в зависимости от длительности анамнеза представлено в табл. 1. Больные с ФПРСО были разделены на две группы в зависимости от проводимой терапии. Основная группа представлена 58 пациентами (ФПРСО₁), в комплексной терапии которых использовался гиосцина битилбромид (Бускопан) 3 раз в день — в суточной дозировке 60 мг и полиферментная терапия (суточная дозировка по липазе 75–100 тыс. Ед). Длительность терапии составила 12 недель.

В группе сравнения ФПРСО₂ (59 пациентов) терапия была стандартной (спазмолитические, секретолитические и полиферментные препараты). Соотношение лиц мужского и женского пола в обеих группах было сопоставимо: основная — 37 (63,8%) мужчин и 21 (36,2%) женщины, а контрольная — 33 (55,9%) и 26 (44,1%) соответственно.

Пациенты обеих групп имели индекс массы тела (ИМТ) от 30 и более, ранее участвовали в медикаментозных программах по снижению массы тела с неудовлетворительным результатом. Вследствие чего все пациенты получали сибутрамин в суточной дозировке 15 мг.

Все больные проходили стационарное обследование и лечение в клинике 2-й кафедры терапии (усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии, г. Санкт-Петербург.

У всех больных в динамике проводилось исследование следующих показателей:

- выраженность клинических проявлений болевого абдоминального и диспептического синдромов (путем самонаблюдения с использованием балльного шкалирования (визуально-аналоговая шкала) при значениях: 0 — отсутствие симптома, 5 — максимальная его выраженность);
- биохимических (АСТ, АЛТ, билирубин, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, амилаза, глюкоза, калий, гликозилированный гемоглобин, фруктозамин);

- фенотипирование липопротеидов сыворотки крови (общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), холестерин липопротеинов высокой плотности ЛПВП, коэффициент атерогенности (КА));
- гормональных (определение уровня инсулина);
- ЭКГ, ЭКТГ-60;
- УЗИ органов брюшной полости;
- психологического статуса;
- микробного пейзажа кала;
- оценка качества жизни по опроснику SF-36;
- трансэндоскопическая топическая экспресс рН-метрия.

Результаты исследования и их обсуждение

В клинической картине больных ФПРСО превалировал болевой абдоминальный синдром (средний балл — 3,05 по ВАШ), среди диспепсических проявлений доминировали вздутие живота, послабление и учащение стула (средний балл по ВАШ — 2,3, 3,8, 3,01). Выраженность таких симптомов, как чувство горечи во рту, тошнота, была незначительной (средние баллы по ВАШ — 1,27 и 0,69 соответственно). В табл. 2 представлена сравнительная характеристика клинических проявлений в обеих группах.

Изучение липидного обмена у пациентов с ФПРСО₁ и ФПРСО₂ (табл. 1) демонстрирует значительные нарушения фактически всех показателей липидограммы. Так, содержание ОХС было выше референтных величин и составило у пациентов с ФПРСО₁ $6,6 \pm 1,4$ ммоль/л и $6,3 \pm 1,8$ ммоль/л — у больных ФПРСО₂. Коэффициент атерогенности (КА) при этом отражал динамику изменений ОХС: $4,8 \pm 1,2$ — ФПРСО₁ и $4,9 \pm 1,0$ — ФПРСО₂. Уровень триглицеридов сыворотки крови был максимальным у пациентов с ФПРСО₁ ($2,7 \pm 0,6$ ммоль/л), в то время как у больных ФПРСО₂ он достигал значений $2,2 \pm 1,0$ ммоль/л. Обращает на себя внимание факт прогрессирующего роста показателей ЛПНП, который достигал у пациентов обеих групп показателей, значительно превосходящих норму ($6,6 \pm 1,1$ ммоль/л и $6,8 \pm 1,2$ ммоль/л соответственно).

На фоне проведенного лечения отмечались следующие изменения клинических проявлений (рис. 1, 2).

Регрессия болевого абдоминального синдрома в группе больных с ФПРСО наступало уже к 3–4 суткам терапии, а полное и стойкое купирование на 6–8 сутки лечения. Диспепсические жалобы нивелировались на 6-й день лечения. При этом нормализация моторных и секреторных нарушений у пациентов, применявших гиосцина бутилбромид, способствовала росту облигатной

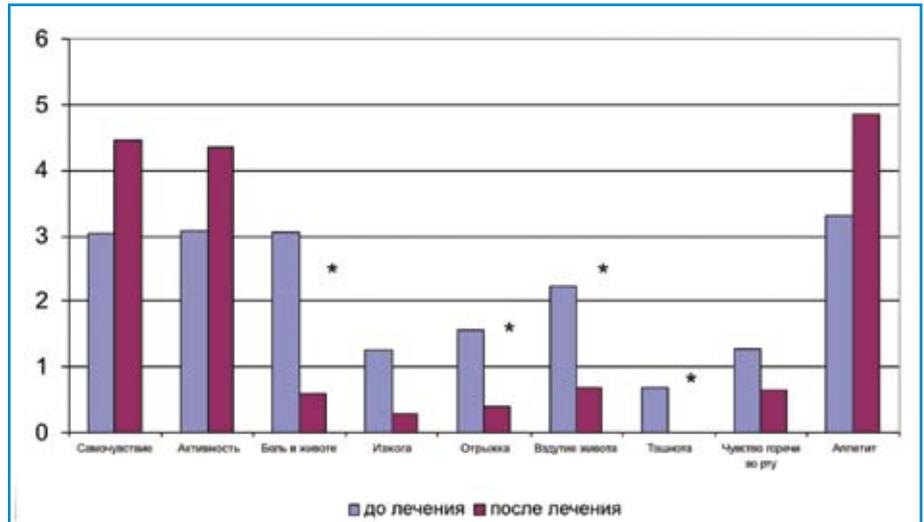


Рис. 1. Динамика клинических проявлений в группе ФПРСО₁ на фоне терапии при хроническом панкреатите



Рис. 2. Динамика клинических проявлений в группе ФПРСО₂ на фоне терапии при хроническом панкреатите

микрофлоры кишечника (бифидум- и лактобактерии), типичной кишечной палочки, а также снижению содержания и элиминации клостридий, стафилококков и грибов рода *Candida* по сравнению с больными II группы.

При оценке динамики показателей качества жизни, которые изначально были снижены практически у всех пациентов, отмечалось статистически значимое улучшение как в первой, так и во второй группах таких характеристик, как ВР — «интенсивность боли», ГН — общее состояние здоровья. В 1-й группе больных, кроме того, отмечено достоверное улучшение по показателю VT — «жизненная активность», а во 2-й группе по МН — «психическое здоровье» (рис. 3).

Положительная клиническая динамика, улучшение качества жизни отмечались на фоне следующих метаболических изменений.

В исследовании производился расчет показателя инсулинорезистентности НОМА-IR по формуле: (инсулин натощак, мЕд/мл) (глю-

коза натощак, моль/л)/22,5. На рис. 4 представлена динамика показателя НОМА-IR на фоне проведенного лечения. Отмечается значимое уменьшение данного показателя, что свидетельствует о снижении риска развития инсулинорезистентности.

4-недельная комплексная терапия приводила к достоверному снижению уровня кортизола в группе больных ХП. Известно, что уровень кортизола повышается при таких ситуациях, как боль, эмоциональный и психический стресс, поэтому снижение уровня кортизола на фоне положительной клинической динамики (прежде всего, купирования болевого абдоминального синдрома) можно расценить как физиологическую реакцию организма на устранение стрессорирующих факторов (табл. 3).

Анализ динамики показателей, характеризующих липидный обмен (табл. 4), позволил выявить у больных обеих групп снижение уровня как ОХС, так и его атерогенных фракций. Однако у пациентов из группы ФПРСО₁ выявлено более значимое снижение уровня

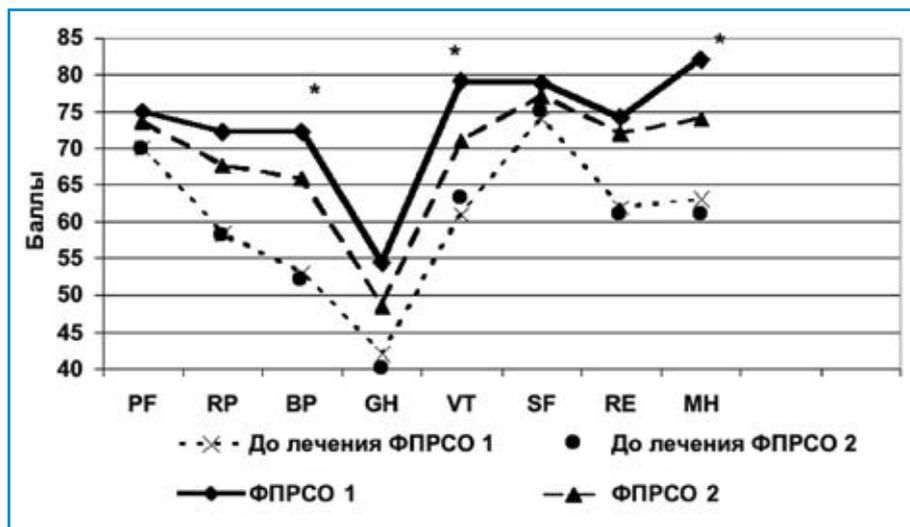


Рис. 3. Динамика качества жизни у больных хроническим панкреатитом на фоне лечения

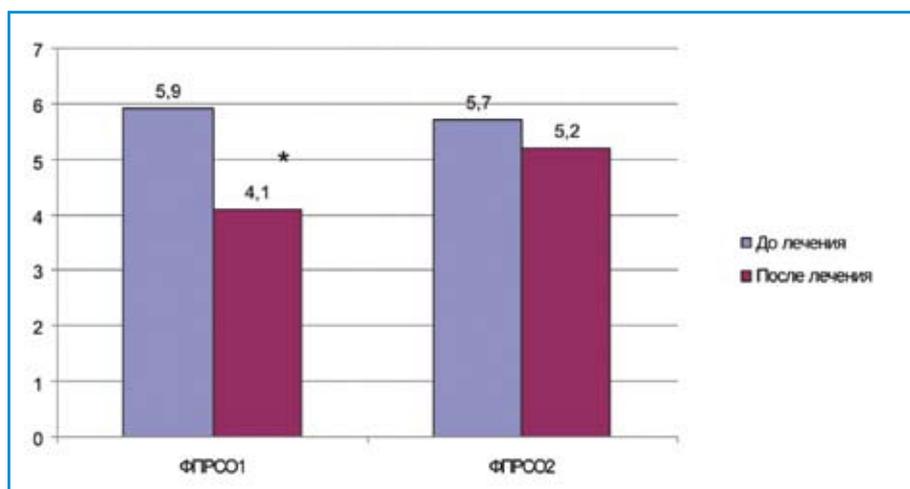


Рис. 4. Динамика индекса HOMA-IR у больных хроническим панкреатитом на фоне лечения

Динамика показателей липидограммы у больных ФПРСО до и после терапии

Таблица 4

Показатели	ФПРСО ₁		ФПРСО ₂	
	До	После	До	После
ОХС, ммоль/л	6,6 ± 1,4	4,4 ± 0,8*	6,3 ± 1,8	5,8 ± 1,1
Триглицериды, ммоль/л	2,7 ± 0,6	1,7 ± 0,8	2,9 ± 0,7	1,9 ± 0,8
ЛПВП, ммоль/л	1,0 ± 0,5	1,2 ± 0,4	1,1 ± 0,4	0,9 ± 0,3
ЛПНП, ммоль/л	5,7 ± 1,0	4,3 ± 1,1	5,6 ± 1,1	5,2 ± 1,2
ЛПОНП, ммоль/л	1,3 ± 0,3	1,1 ± 0,3	1,3 ± 0,3	1,4 ± 0,3
Коэффициент атерогенности	4,8 ± 0,8	3,9 ± 0,6	4,9 ± 1,0	5,1 ± 1,1

* p < 0,05.

ОХС, а также тенденция к снижению уровня холестерина ЛПНП.

Одной из важных клинических составляющих была динамика массы тела у пациентов данной категории. В конце исследования определялось количество пациентов со снижением массы тела 10% и более. Так, у пациентов ФПРСО₁ положительно откликнулись

на терапию 49 (84,5%) пациентов, в то время как в группе ФПРСО₂ — 39 (64,4%) пациентов.

Обсуждение

Теоретическое признание принципов системности, целостности и гомеостатической обусловленности развития патологии

все чаще вступает в противоречие с традиционными подходами, используемыми в лечении. Часто в повседневной практике преобладают схематические попытки повлиять на внешние признаки заболевания путем назначения симптоматической терапии, обладающей, как правило, определенной нозоспецифичностью. Эти усилия, несмотря на ситуационную положительную эффективность, тем не менее в большинстве случаев являются паллиативными, поскольку не обеспечивают нивелирование стойких нарушений гомеостаза, сопровождающих развитие практически любого патологического процесса. Между тем организм человека обладает огромным энергетическим и адаптационно-компенсаторным потенциалом, мобилизация которого является стержневым фактором в достижении положительного прогноза течения заболевания. Таким образом, формируется точка зрения о необходимости разработки новых методов лечения, имеющих метаболическую направленность и оказывающих позитивное влияние на ключевые метаболические процессы, участвующие в поддержании гомеостаза.

Оптимальным методом коррекции ФПРСО у больных с алиментарной формой ожирения явилось включение в состав базовой терапии фармакологических средств, корригирующих нарушения углеводного обмена.

Опыт использования в клинике терапии усовершенствования врачей Военно-медицинской академии у пациентов с ФПРСО комплексной терапии позволяет говорить об адекватной коррекции не только моторных и секреторных нарушений, но и состояния микробно-тканевого комплекса кишечника, улучшении функционального состояния гепатобилиарно-панкреатической зоны, а также оптимизации липидного и углеводного видов обмена. Данный факт имеет огромное значение, с учетом большой длительности терапии больных ФПРСО, которая должна определяться не только нормализацией клинической картины и лабораторных показателей, но и продолжаться до достижения регрессии липоматозных изменений в ПЖ.

Выводы

Таким образом, следует признать необходимость более широкого клинического взгляда на заболевания ПЖ вообще и функциональные нарушения, в частности у пациентов с алиментарной формой ожирения, облигатно учитывая потребность коррекции моторных, секреторных и метаболических изменений, выявляемых у пациентов данной группы, а также восстановлению адекватного функционирования микробно-тканевого комплекса кишечника. ■



Бускопан® — от боли

и спазмов поможет Вам!

- **БЫСТРОЕ** устранение боли
- **НАПРАВЛЕННОЕ** действие
- **НАТУРАЛЬНАЯ** основа
- **БЕЗ ГОРЕЧИ** во рту*



*Таблетка Бускопана® покрыта защитной оболочкой. При приеме внутрь Бускопан® не оставляет горечи во рту, маленькую таблетку легко проглатывать.

www.buscopan.ru



ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, РФ, Москва, Ленинградское шоссе, 16 А, стр.3
Тел. +7 (495) 411 7801
Факс +7 (495) 411 7802
С вопросами и предложениями обращаться по адресу:
119049, РФ, Москва, ул.Донская, д.29/9, стр.1

Реклама

Таблетки, покрытые оболочкой П № 014993/01 от 04.08.2010

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ЛИБО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

Литература

1. Буклис Э. Р., Ивашкин В. Т. Хронический панкреатит: этиология, патофизиология и консервативная терапия // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006. Т. XVI, № 6. С. 17–29.
2. Губергриц Н. Б. Хроническая абдоминальная боль. Панкреатическая боль: как помочь больному. М.: ИД Медпрактика-М, 2005. 176 с.
3. Колганова К. А. Хронический панкреатит и методы коррекции экзокринной недостаточности // Русский медицинский журнал. 2009. Т. 17, № 5. С. 328.
4. Маев И. В., Казюлин А. Н., Кучерявый Ю. А. Хронический панкреатит. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. 504 с.
5. Маев И. В., Кучерявый Ю. А. Билиарнозависимый панкреатит: от патологической физиологии к патогенетическому лечению // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2008. № 3. С. 3–16.
6. Arcelus J. et al. Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders: A meta-analysis of 36 studies // Arch Gen Psychiatry. 2011; 68: 724–731.
7. Banks P. A. Classification and diagnosis of chronic pancreatitis // J. Gastroenterol. 2007. Vol. 42, № 17. P. 148–151.
8. Behrman S. W. Total pancreatectomy for the treatment of chronic pancreatitis: indications, outcomes, and recommendations/S. W. Behrman, M. Mulloy // Am. Surg. 2006. Vol. 72, № 4. P. 297–302.
9. Chari S. T. Chronic pancreatitis: classification, relationship to acute pancreatitis, and early diagnosis // J. Gastroenterol. 2007. Vol. 42, № 17. P. 58–59.
10. Chen R., Brentnall T. A., Pan S. et al. Quantitative proteomics analysis reveals that proteins differentially expressed in chronic pancreatitis are also frequently involved in pancreatic cancer // Mol Cell Proteomics. 2007; 6: 1331–1342.
11. Angelopoulos N. et al. Endocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis // Pancreatol. 2005. Vol. 5, № 2–3. P. 122–131.
12. Fiore K., Writer S. MedPage Today Good Efficacy, Safety With Linagliptin Published: June 28, 2011.
13. Larsson S. C., Permert J., Hakansson N. et al. Overall obesity, abdominal adiposity, diabetes and cigarette smoking in relation to the risk of pancreatic cancer in two Swedish population-based cohorts // Br J Cancer. 2005; 93 (11): 1310–1315.
14. Lindley K. J. Chronic pancreatitis // Indian J. Pediatr. 2006. Vol. 73, № 10. P. 907–912.
15. Strate T. et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing the beger and frey procedures for patients suffering from chronic pancreatitis // Ann. Surg. 2005. Vol. 241, № 4. P. 591–598.
16. Seicean A. et al. Mortality risk factors in chronic pancreatitis // J. Gastro-Intest. Liver. Dis. 2006. Vol. 15, № 1. P. 21–26.
17. Nair R. J., Lawler L., Miller M. R. Chronic pancreatitis // American Family Physician. 2007. Vol. 76, № 11. P. 40.
18. Omary M. B., Lugea A., Lowe A. W., Pandolf S. J. The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases // J. Clin. Invest. 2007. № 117 (1). P. 50–59.
19. Mancilla A. C. et al. Pancreatic exocrine function in diabetes mellitus. Determination of fecal elastase // Rev. Med. Chil. 2006. Vol. 134, № 4. P. 407–414.
20. Schnelldorfer T., Lewin D. N., Adams D. B. Reoperative surgery for chronic pancreatitis: is it safe? // World J. Surg. 2006. Vol. 30, № 7. P. 1321–1328.
21. Ruxer J. et al. Usefulness of continuous glucose monitoring system in detection of hypoglycaemic episodes in patients with diabetes in course of chronic pancreatitis // Pol. Arch. Med. Wewn. 2005. Vol. 114, № 4. P. 953–957.



СЕМНАДЦАТАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает Вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – **Семнадцатой Российской гастроэнтерологической недели.**

Гастронеделя состоится в Москве **с 10 по 12 октября 2011 года** в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: проспект Вернадского, д. 84 (ст. метро «Юго-Западная»).

Программа Недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии и эндоскопии, курс последипломного обучения.

Перед Неделями **7–9 октября 2011 года** будет проведена Осенняя сессия Национальной Школы гастроэнтерологов, гепатологов. В рамках Гастроэнтерологической недели будут проведены симпозиумы по эндоскопии.

В период проведения Гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий. Мы приглашаем представителей отечественных и зарубежных фармацевтических компаний принять участие в выставке и работе научного форума.

Вход на научные заседания Гастронедели **свободный.**

Почтовый адрес
для переписки
и справок:

119146, Москва,
а/я 31, «ГАСТРО»

Телефоны
для справок:
+7 (926) 213-25-52

Электронная почта:
rgas@org.ru
rga-org@yandex.ru

Адреса
в интернете:
www.gastro.ru
www.liver.ru

Влияние полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность использования ингибиторов протонной помпы в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

И. В. Маев, доктор медицинских наук, профессор

П. А. Белый

Е. Г. Лебедева, кандидат медицинских наук, доцент

МГМСУ, Москва

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, полиморфизм, ингибиторы протонной помпы, рабепразол, омепразол.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся спонтанным или регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого, которое обусловлено нарушением моторно-эвакуаторной функции гастроэзофагеальной зоны, с развитием характерных симптомов вне зависимости от наличия морфологических изменений слизистой оболочки пищевода (Трухманов А. С., Маев И. В., 2009).

В настоящее время «золотым стандартом» в лечении ГЭРБ признаны ингибиторы протонной помпы (ИПП), которые должны назначаться при всех ее стадиях (Маев И. В. 2007; Ивашкин В. Т., 2008; Thjodleifsson B., 2004; Moayyedi P., 2006; Ferguson D. D., 2007; Savarino V. 2009). Лечение ГЭРБ при использовании различных ИПП неодинаково эффективно, что, по всей видимости, связано с различиями их абсорбции, биодоступности, времени начала антисекреторного действия и метаболизма.

Наибольшее внимание в последние годы уделяют особенностям метаболизма ИПП в печени под преимущественным влиянием изофермента 2C19 (S-мефенитонин гидроксилазы) цитохрома P450 (CYP2C19). Известно, что активность этого фермента в первую очередь зависит от полиморфизма гена, кодирующего его структуру (Морозов С. В., 2005; Маев И. В. соавт., 2008; Органезян Т. С., 2008; Shirai N., 2002, 2005; Sim S. C., 2006; Warrington S., 2006). Клинический опыт показывает, что, несмотря на назначение ИПП дважды в день, у 10–30% пациентов симптомы ГЭРБ могут частично или полностью сохраняться. Широко известно, что существует часть пациентов с эрозивной или неэрозивной формами ГЭРБ, которые не отвечают на терапию ИПП (PPI non-responders) (Цодикова О. М., 2006; Sharma N. et al., 2008; Modlin I. M., 2009). Фармакогенетические исследования позволяют предсказать эффект лекарственного препарата у каждого пациента и подобрать индивидуальную эффективную и безопасную дозу препарата.

Предметом нашего исследования послужило то, что имеющиеся литературные данные относительно значения полиморфизма гена цитохрома P450 2C19 для прогноза эффективности терапии ГЭРБ мало изучены на российской смешанной популяции, а также отсутствуют алгоритмы по лечению ГЭРБ, основанные на особенностях полиморфизма гена CYP2C19.

Цель исследования — изучение полиморфизма гена цитохрома P450 2C19 у смешанного населения Москвы и Московской области и создание схем индивидуализированной терапии больных неэрозивной и эрозивной форм ГЭРБ, основанных на особенностях полиморфизма гена CYP2C19.

Материал и методы исследования

Было проведено проспективное когортное исследование с целью оценки влияния полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность

использования ИПП в лечении ГЭРБ. Обследовано 267 больных ГЭРБ, проживающих в Москве и Московской области, в возрасте от 18 до 51 лет (средний возраст пациентов составил $41,5 \pm 14,63$ года), из них 152 мужчины (56,93%) и 115 женщин (43,07%).

Верификация диагноза ГЭРБ устанавливалась на основании характерных жалоб, анамнеза, клинико-лабораторных данных, результатов эндоскопического исследования, а также 24-часового транспищеводного внутрижелудочного pH-мониторинга. Оценивалось состояние слизистой оболочки пищевода по Лос-Анджелесской классификации, 2002.

Суточное pH-мониторирование проводилось по стандартной методике на диагностическом этапе и для оценки эффективности терапии. Использовался ацидогастрометр АГМ 24 ПМ «Гастроскан-24» («Исток-система», г. Фрязино, Россия).

У всех пациентов изучался полиморфизм генов CYP2C19. Образцы геномной ДНК выделяли из цельной крови пациентов. Нуклеотидный полиморфизм определяли с помощью реакции мини-секвенирования с последующей масс-спектрометрической детекцией продуктов реакции.

Все пациенты получали терапию ИПП в соответствующих дозах в зависимости от стадии ГЭРБ. Больные были разделены методом конвертов на две группы в зависимости от назначаемого препарата (омепразол, рабепразол). Всего было подготовлено 280 конвертов (по 140 с каждым препаратом). Тринадцать больных в дальнейшем выбыли из исследования по субъективным причинам (не было ни одного случая развития побочных действий препаратов, в основном больные не являлись на повторные приемы, ссылаясь на отсутствие времени), их данные не были учтены. При рефлюкс-эзофагите стадии А или В, или неэрозивной формой ГЭРБ (НЭРБ) больные получали один из ИПП: омепразол 20 мг в сутки, рабепразол 10 мг в сутки. При рефлюкс-эзофагите стадии С или D больные получали один из ИПП: омепразол 20 мг 2 раза в сутки или рабепразол 20 мг 2 раза в сутки.

Исследование кислотообразующей функции желудка проводили до приема препарата (день 0), в дни 1 и 7 на фоне приема препарата и в день 28, только у 60 больных на всем протяжении исследования. В конечный анализ попали только 50 больных — быстрых метаболизаторов с рефлюкс-эзофагитом ст. А и В, или НЭРБ, получавших омепразол 20 мг в сутки или рабепразол 20 мг в сутки (24 и 26 человек соответственно).

Обсуждение полученных клинико-эндоскопических данных

Все больные, полностью завершившие обследование, были разделены на две группы согласно современной клинико-эндоскопической классификации ГЭРБ.

В первую группу вошло 159 больных с НЭРБ, к которой мы отнесли все случаи с катаральным эзофагитом. Во вторую группу вошли 108 больных с эрозивной формой ГЭРБ (далее ЭРБ).

Таблица 1

Распределение пациентов с ЭРБ по полу и по степени выраженности заболевания (n, %)

Эндоскопическая картина	Мужчины		Женщины	
	n	%	n	%
Рефлюкс-эзофагит ст. А	38	59,4 ± 6,1	27	61,4 ± 7,4
Рефлюкс-эзофагит ст. В	12	18,8 ± 4,9*	12	27,3 ± 6,7
Рефлюкс-эзофагит ст. С	10	15,7 ± 4,5	5	11,4 ± 4,7
Рефлюкс-эзофагит ст. D	4	6,25 ± 3,0	–	0
Итого	64	59,3 ± 4,7	44	40,7 ± 4,7

* Достоверность отличия от величины у женщин (p < 0,05).

Таблица 2

Распределение генотипа CYP2C19 у жителей Москвы и Московской области

Генотип CYP2C19	Распространенность (НЭРБ) (n = 159)		Распространенность (ЭРБ) (n = 108)	
	N	% (M ± m)	n	% (M ± m)
HomEM (*1/*1; wt/wt)	132	(83,01 ± 3,0) ^{2,3}	91	(84,3 ± 4,1) ^{2,3}
HetEM (*1/*2; wt/m1)	23	(14,5 ± 2,6) ^{1,3}	16	(14,8 ± 3,9) ^{1,3}
HetEM (*1/*3; wt/m2)	1	(0,6 ± 0,6)	0	
PM (*2/*3; m1/m2)	2	(1,26 ± 0,9) ^{1,2}	1	(0,9 ± 1,1) ^{1,2}
PM (*2/*2; m1/m1)	1	(0,6 ± 0,6)	0	
PM (*3/*3; m2/m2)	0		0	

¹p < 0,05 относительно HomEM; ²p < 0,05 относительно HetEM; ³p < 0,05 относительно PM.

Таблица 3

Сравнение групп пациентов по генетическому составу в зависимости от вида и стадии ЭРБ (n, %)

Эндоскопическая картина	Лица без мутации HomEM (*1/*1; wt/wt)		Лица с мутацией в одном из аллелей*	
	N	% (M ± m)	N	% (M ± m)
Рефлюкс-эзофагит ст. А	54	59,3 ± 5,2	111	64,6 ± 7,6
Рефлюкс-эзофагит ст. В	21	23,1 ± 4,4	33	17,7 ± 9,1
Рефлюкс-эзофагит ст. С+D	16	17,6 ± 3,9	33	17,7 ± 9,1

*В группу включен также единственный пациент с PM (*2/*3; m1/m2).

Таблица 4

Уровни медиан pH в пищеводе за сутки у групп пациентов с доминантным гомозиготным генотипом (wt/wt) и у гетерозигот с наличием мутации в одной из аллелей гена CYP2C19 (wt/m1, wt/m2)

	HomEM (*1/*1; wt/wt)	HetEM +(*1/*2; wt/m1) и wt/m2
N	219	37
Медианы	4,85	4,70
Нижний квартиль	2,95	3,35
Верхний квартиль	5,4	5,6

В исследовании принимали участие преимущественно лица среднего возраста: возрастная медиана составила 41,5 года. Средний возраст пациентов больных первой группы составил 42,34 ± 14,1 года, второй — 38,0 ± 10,1 года.

Изжога, отрыжка, дискомфорт за грудиной встречались у больных НЭРБ и ЭРБ основной группы со статистически сопоставимой частотой. В то же время дисфагия, одинофагия, регургитация и хронический кашель у больных НЭРБ отмечались статистически достоверно реже, чем у больных ЭРБ (p < 0,05).

У больных с эрозивным эзофагитом частота, выраженность и продолжительность основных клинических синдромов заболевания имела более яркую клиническую окраску, чем у больных с катаральным эзофагитом, т.е. отмечалась тенденция усугубления клинических проявлений по мере прогрессирования болезни.

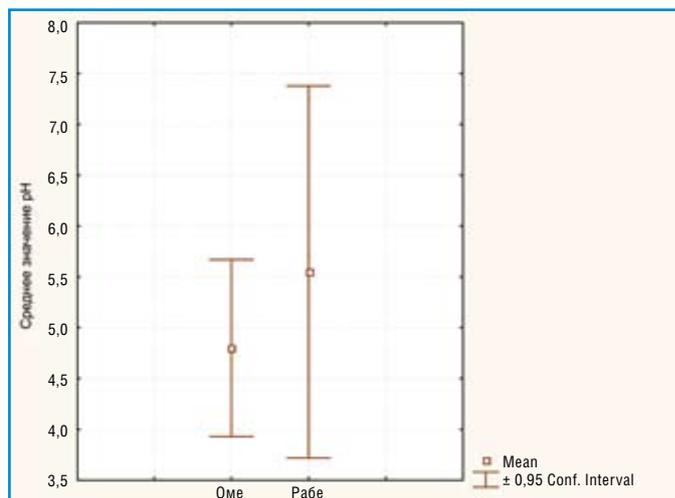


Рис. 1. Распределение средних значений pH в пищеводе за все время наблюдения (до лечения, 1-е, 7-е, 28-е сутки) у больных с HomEM (wt/wt) генотипом, нижний (25%) и верхний (75%) квартили распределения по этому показателю, а также его минимальные и максимальные значения в подгруппах пациентов с ЭРБ различных стадий

Эндоскопическое исследование пищевода проводилось в процессе реализации диагностического алгоритма ГЭРБ. Больные с ЭРБ были разделены на четыре подгруппы соответственно степени выраженности ГЭРБ в соответствии с Лос-Анджелесской эндоскопической классификацией ГЭРБ.

В нашем исследовании лица с наличием рефлюкс-эзофагита стадии А преобладали у обоих полов, а все четверо пациентов с ЭРБ стадии D были мужчинами. Сравнение относительной частоты эзофагита различных стадий в зависимости от пола отражено в табл. 1.

Полиморфизм гена CYP2C19 изучался у всех 267 пациентов. Распределение пациентов по генетическому статусу представлено в табл. 2. В обеих группах больных выявлено достоверно больше пациентов с быстрым метаболизмом (HomEM) — 83,01% и 84,3% соответственно. В нашей популяции достоверно реже встречались пациенты с замедленным метаболизмом (HetEM) — всего по 14% пациентов в обеих группах. С медленным метаболизмом (PM) было выявлено четыре пациента.

В то же время только носительство уже одного мутантного аллеля замедляет метаболизм ИПП, поэтому пациенты для дальнейшего анализа были объединены в группы по наличию или отсутствию этого аллеля.

В нашем исследовании в группе больных НЭРБ было выявлено три пациента с аллелем CYP2C19*3 (у одного в сочетании с *1 и у двух больных с *2), и только один пациент в группе ЭРБ, имеющий генотип *2/*3, поэтому мы посчитали целесообразным объединить пациентов для дальнейшего анализа в группы по наличию или отсутствию аллелей CYP2C19*2 и CYP2C19*1.

Нами было установлено, что общая частота встречаемости мутантного аллеля CYP2C19*2 среди смешанного населения Москвы и Московской области составила 16,4% и 15,7% в группах НЭРБ и ЭРБ соответственно, что сопоставимо с распространенностью полиморфных аллелей у других европеоидов.

Таким образом, среди смешанного населения Москвы и Московской области реже встречается мутантный аллель CYP2C19*2 (статистически достоверно, p < 0,05), по сравнению с нормальным аллелем (без мутации), и это означает, что подавляющее большинство наших пациентов также являются быстрыми метаболизерами ИПП.

При изучении влияния полиморфизма гена CYP2C19 на исходную выраженность эзофагита у больных ГЭРБ были получены данные, представленные в табл. 3.

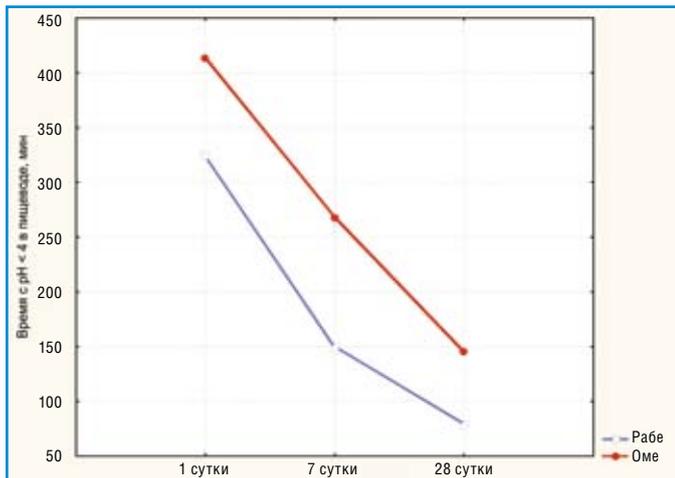


Рис. 2. Результаты суточного мониторинга pH у больных ЭРБ на фоне терапии, мин (достоверность отличий между подгруппами, получавшими омепразол и рабепразол, $p < 0,05$)

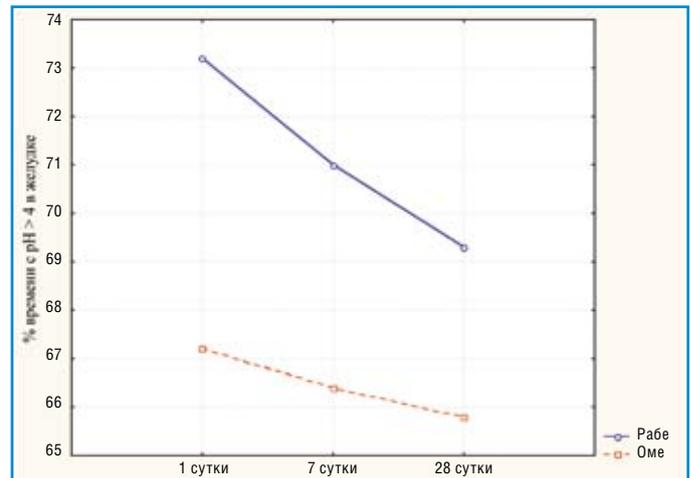


Рис. 3. Результаты суточного мониторинга pH у больных ЭРБ на фоне терапии, мин. % времени с pH > 4 в желудке (достоверность отличий между подгруппами, получавшими омепразол и рабепразол, $p < 0,05$)

Как оказалось, наличие мутации не влияет на тяжесть стадии ГЭРБ: уровень статистической значимости p составил 0,58 при вычислении критерия χ^2 с поправкой Йетса и 0,73 при использовании одностороннего точного критерия Фишера.

На основании проведенных сравнений удалось установить, что хотя генотипические особенности обуславливают вариабельность результатов терапии ГЭРБ, непосредственно с исходной тяжестью эзофагита они не связаны.

Также нами проводился анализ возможной связи полиморфизма гена CYP2C19 с выраженностью закисления пищевода, который является маркером тяжести гастроэзофагеального рефлюкса; было получено, что степень закисления пищевода у больных с различным генотипом CYP2C19 достоверно не различалась ($p > 0,1$) (табл. 4).

Суточное мониторирование уровня pH в пищеводе и желудке было проведено большим НЭРБ 4 раза — до лечения, в 1-й, 7-й и 28-й день приема ИПП; большим ЭРБ данное исследование было проведено также 4 раза — до лечения, в 1-й, 7-й и 28-й день приема ИПП.

При анализе полученных результатов по изучению эффективности ИПП учитывалось общее время с pH в пищеводе ниже 4 и процент времени суток, при котором pH в теле желудка был выше 4.

Одной из основных задач нашего исследования явилось сравнение действия стандартных доз омепразола и рабепразола на показатели закисления пищевода у больных ГЭРБ, интенсивно метаболизирующих ИПП.

При анализе результатов, полученных при pH-метрии, оказалось, что до начала приема препаратов достоверных различий по средним значениям pH в пищеводе за сутки не было: значения медиан средних значений составляли 5,6 для рабепразола, 4,7 для омепразола (рис. 1).

Оба используемые в исследовании препараты значительно повышали уровень pH в пищеводе, при этом на 7-й и 28-й день выявлено статистически значимое превосходство рабепразола (табл. 5), что может свидетельствовать о более выраженном эффекте данного препарата (принимаемого в стандартной терапевтической дозе) на показатели закисления пищевода.

Анализ средних значений времени с pH < 4 в пищеводе показал достоверно большую выраженность антисекреторного эффекта рабепразола как в течение первых суток терапии ($p < 0,05$), так и при контрольном обследовании на 7-е и 28-е сутки. Аналогичная тенденция, свидетельствующая о более выраженном антисекреторном эффекте рабепразола, отмечена и при анализе средних значений процента времени с pH > 4 в желудке. При исследовании на 7-е сутки отмечено дальнейшее достоверное снижение среднесуточного времени с pH < 4 до $74,1 \pm 9,4$ и $136,5 \pm 10,3$ минуты в группах больных

Таблица 5

Статистические показатели анализа данных средних значений pH в пищеводе за сутки у больных с HomEM (wt/wt) генотипом (Ед)

	Группа I (Оме 20 мг)	Группа II (Рабе 20 мг)
До лечения	4,7	4,6
1-е сутки	4,1	5,2
7-е сутки	5,0	6,2
28-е сутки	5,4	6,7

ГЭРБ, получавших рабепразол и омепразол соответственно ($p < 0,05$). Продолжительность времени с pH < 4 в пищеводе на 28-е сутки от начала терапии была достоверно меньше в группе больных, получавших рабепразол ($p < 0,05$).

Как в первые сутки, так и в последующие дни приема рабепразол оказался статистически достоверно более эффективным в подавлении желудочного кислотообразования ($p < 0,05$).

Анализ результатов pH-метрии у больных ЭРБ подтвердил выявленную ранее тенденцию: рабепразол достоверно более выраженно угнетает желудочное кислотообразование, чем омепразол, как в первые сутки, так и в последующие дни (рис. 2).

Аналогичная тенденция, свидетельствующая о более выраженном антисекреторном эффекте рабепразола, отмечена и при анализе средних значений процента времени с pH > 4 в желудке (рис. 3). Как в первые сутки, так и в последующие дни приема, рабепразол оказался статистически достоверно более эффективным в подавлении желудочного кислотообразования ($p < 0,05$).

Заключение

1. Большинство больных ГЭРБ, смешанного населения Москвы и Московской области, имеют HomEM-генотип CYP2C19 и, следовательно, являются быстрыми метаболизерами ИПП.
2. Выбор стандарта лечения больных с ГЭРБ должен предваряться обследованием больных по генотипу CYP2C19.
3. При отсутствии мутаций в обоих аллелях гена CYP2C19, с учетом того, что у данных пациентов метаболизм ИПП протекает быстрыми темпами, следует применять стандартные дозы рабепразола или удвоенные дозы других ингибиторов протонного насоса.
4. В случае выявления мутации в одной из аллелей гена CYP2C19 следует использовать половину стандартной дозы рабепразола или стандартные дозы других ИПП. ■

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Дата проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Анестезиология и реаниматология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра анестезиологии и реаниматологии, Москва	Анестезиологи-реаниматологи	01.09–12.10	1 мес
Актуальные вопросы сомнологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нервных болезней, Москва	Врачи лечебных специальностей	01.09–28.09	1 мес
Актуальные вопросы пульмонологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра пульмонологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	06.09–31.10	1,5 мес
Акушерство и гинекология	РГМУ, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	05.09–14.10	1,5 мес
Гастроэнтерология	РГМУ, кафедра гастроэнтерологии, Москва	Гастроэнтерологи	12.09–21.10	1,5 мес
Гинекологическая эндокринология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Москва	Акушеры-гинекологи	06.09–03.10	1 мес
Дерматовенерология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра кожных и венерических заболеваний, Москва	Дерматовенерологи	08.09–02.11	2 мес
Диагностика и терапия аллергических заболеваний и иммунодефицитных состояний	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	05.09–29.10	1,5 мес
Дерматовенерология	РГМУ, кафедра дерматовенерологии и клинической микологии, Москва	Дерматовенерологи	12.09–07.10	1 мес
Избранные вопросы дерматовенерологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра кожных и венерических болезней, Москва	Врачи лечебных специальностей	01.09–26.10	2 мес
Инфекционные болезни	РМАПО, кафедра инфекционных болезней, Москва	Инфекционисты	05.09–01.10	1 мес
Кардиология с основами ЭКГ	РГМУ, кафедра кардиологии, Москва	Кардиологи	05.09–14.10	1,5 мес
Кардиология	РМАПО, кафедра кардиологии, Москва	Кардиологи	05.09–01.10	1 мес
Неонатология	РМАПО, кафедра неонатологии, Москва	Неонатологи	05.09–01.10	1 мес
Неврология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нервных болезней, Москва	Неврологи	13.09–24.10	1 мес
Неотложная кардиология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра профилактической и неотложной кардиологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	01.09–26.10	1 мес
Оториноларингология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра оториноларингологии, Москва	Оториноларингологи	01.09–26.10	1 мес
Поражение почек в практике терапевта	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нефрологии и гемодиализа, Москва	Врачи лечебных специальностей	06.09–03.10	1 мес
Психотерапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нелекарственных методов лечения и клинической физиологии, Москва	Психотерапевты	14.09–09.11	2 мес
Педиатрия	РГМУ, кафедра педиатрии и школьной медицины, Москва	Педиатры	05.09–25.11	1,5 мес
Ревматология	РМАПО, кафедра ревматологии, Москва	Ревматологи	05.09–01.10	1 мес
Современные вопросы ревматологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра ревматологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	01.09–28.09	1 мес
Терапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии, Москва	Терапевты	13.09–24.10	1 мес



21-22 сентября 2011 года

ДИАГНОСТИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ, АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКАЯ ДИЕТОЛОГИЯ И ПРОФИЛАКТИКА, МОНИТОРИНГ И РЕАБИЛИТАЦИЯ: ОТ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА ДО БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ



Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России приглашает:

- педиатров и аллергологов-иммунологов,
- детских дерматологов,
- детских пульмонологов,
- детских отоларингологов,
- а также всех специалистов, работающих в смежных областях

принять участие в работе IV Всероссийского конгресса по детской аллергологии и иммунологии

*Российская академия государственной службы при Президенте РФ, 2 учебный корпус.
По вопросам участия в программе и выставке конгресса обращаться в Оргкомитет:
тел.: (495) 518-31-09; факс: (495) 225-71-07
Информация о конгрессе в интернете — на сайте www.adair.ru
Электронная почта: adair@adair.ru*



Создай гармонию в кишечнике



- Быстро избавляет от спастической боли при заболеваниях кишечника
- Эффективно устраняет основные симптомы СРК: метеоризм, запор и диарею*
- Оказывает двойное действие: нормализует моторику кишечника и уменьшает висцеральную гиперчувствительность**

* Noel B, Invest Media Intern, 1988, 15: 190-196

** М.Д. Ардатская, Consilium medicum, №8, 2010, стр. 114-120

Дицетел® (пинаверия бромид)

Регистрационное удостоверение П №0148733/01 Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в 1 таблетке содержится 50 мг или 100 мг пинаверия бромид. Показания к применению: Симптоматическое лечение болей, нарушений транзита кишечного содержимого и дискомфорта, связанных с функциональными расстройствами работы кишечника; Симптоматическое лечение болей, связанных с функциональными расстройствами желчевыводящих путей; Подготовка к рентгенологическому исследованию желудочно-кишечного тракта с применением бария сульфата. Противопоказания: Повышенная чувствительность к лю-бому из компонентов препарата. Дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. В связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности применения препарата у детей до 18 лет не рекомендовано. Побочное действие: Во время постмаркетингового применения сообщалось о следующих нежелательных явлениях. Со стороны желудочно-кишечного тракта: Боль в области живота, диарея, тошнота, рвота, дисфагия. Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: Сыпь, зуд, крапивница, эритема. Со стороны иммунной системы: Гиперчувствительность. Полученных данных недостаточно для определения частоты. Способ применения и дозы Препарат предназначен для приема внутрь. Дицетел® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг - по 1 таблетке 3 раза в день или по 2 таблетки 2 раза в день во время еды. Если необходимо суточная доза может быть увеличена до 6 таблеток в день. При подготовке к рентгенологическому исследованию ЖКТ - по 4 таблетки в день в течение 3 дней перед исследованием. Дицетел® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг - по 1 таблетке 2 раза в день, утром и вечером во время еды. Если необходимо суточная доза может быть увеличена до 3 таблеток в день. При подготовке к рентгенологическому исследованию - по 2 таблетки в день в течение 3 дней перед исследованием. Таблетки принимают во время еды целиком, запивая стаканом воды. Таблетки нельзя разжевывать или рассасывать.