

Лечащий Врач

Medical Journal

16+

Медицинский научно-практический журнал № 4 2013

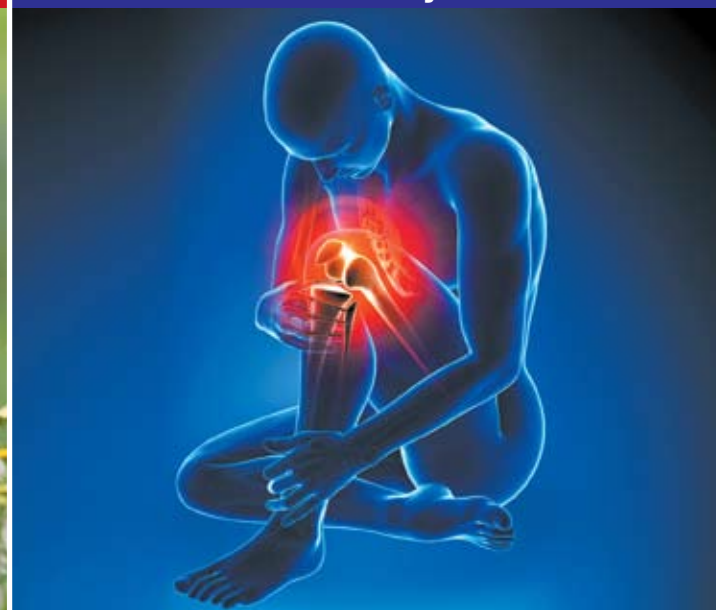
Симпозиум



АЛЛЕРГОЛОГИЯ. ИММУНОЛОГИЯ

- Иммунная теория старения
- Аллергические и неаллергические риниты
- Пищевая аллергия

Коллоквиум



РЕВМАТОЛОГИЯ

- Терапия инфликсимабом ревматоидного артрита
- Ювенильный идиопатический артрит
- Боль в спине
- Пирофосфатная артропатия

Актуальная тема

- Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия
- Препараты на основе органических солей кальция
- Терапия хронического запора
- Алгоритм ведения пациентов с функциональными расстройствами билиарного тракта
- Существует ли эффективная терапия гестоза?
- Экономические аспекты кадровых проблем в здравоохранении

Страничка педиатра

- Гастродуоденальная патология при atopическом дерматите у детей
- Влияние наследственной тромбофилии на течение пурпуры Шенлейна–Геноха у детей

Клиническая фармакология

Клинические исследования

- Антигистаминные препараты в терапии коморбидных больных
- Эффективность нового альгинат-антацидного препарата в устранении постпрандиального рефлюкса
- Применение диацереина при остеоартрозе суставов кистей
- Эбастин обладает не только антигистаминным эффектом
- Избыточная масса тела и ожирение
- Интерферонотерапия гриппа и ОРВИ у детей

Подписные индексы по каталогам: «Пресса России» 38300, «Почта России» 99479

ISSN 1560-5175





Ринокленил

беклометазон 100 мкг/доза

**РИНИТ МОЖЕТ БЫТЬ
ОЧЕНЬ ОПАСЕН ДЛЯ НЕГО...**

- ✓ применяется **ОДИН РАЗ В ДЕНЬ**
- ✓ обладает доказанной **ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ**
- ✓ **ЭКОНОМИЧЕН**
(флакон содержит 200 доз, что соответствует лечению сроком до 50 дней)

**...НО ДАЖЕ У ЧЕЛОВЕКА
НЕЛЬЗЯ НЕДООЦЕНИВАТЬ
ОПАСНОСТЬ РИНИТА**



Язвы нет, гастрит прошёл –
мне помог Новобисмол!



НОВОБИСМОЛ®

Первый отечественный препарат висмута трикалия дицитрата
Субстанция производства «5Н Плюс Любек» Гмбх, Германия

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Хронический гастрит и гастродуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе ассоциированная с *Helicobacter pylori*. Функциональная диспепсия, не связанная с органическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

СВОЙСТВА ПРЕПАРАТА

Повышает эффективность схем эрадикации *Helicobacter Pylori*:

- Действует как на вегетативные, так и на кокковые формы *Helicobacter Pylori*;
- У *Helicobacter Pylori* отсутствует первичная и приобретенная резистентность к Новобисмолу.

Защищает слизистую оболочку желудка от повреждений:

- Обладает противовоспалительным и вяжущим действием;
- Стимулирует регенерацию эпителия.

В кислой среде желудка осаждаются нерастворимые хелатные соединения с белковым субстратом в виде защитной пленки на поверхности язв и эрозий.



Helicobacter pylori — спиралевидная грамотрицательная бактерия, которая инфицирует различные области желудка и двенадцатиперстной кишки. Многие случаи язв желудка и двенадцатиперстной кишки, гастритов, дуоденитов, и, возможно, некоторые случаи лимфом желудка и рака желудка этиологически связаны с инфекцией *Helicobacter pylori*. Однако у большинства (до 90%) инфицированных носителей *Helicobacter pylori* не обнаруживаются никаких симптомов заболеваний.

из публикаций Британского
Общества Гастроэнтерологов
<http://www.bsg.org.uk/>



Небиволол 5 мг № 14, 28

Небилет®



Преимущество препарата Небилет® – ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ



НЕБИЛЕТ® – β_1 -адреноблокатор с дополнительными вазодилатирующими свойствами



Улучшает коронарный кровоток и давление наполнения ЛЖ у пациентов с АГ*



Улучшает метаболические параметры у пациентов с СД 2 типа**



Риск развития новых случаев СД сравним с плацебо*



На правах рекламы. Nebilet_module утв. в печать 01.03.2013

* Рекомендации по лечению артериальной гипертензии (ESH/ESC), 2009 // J. Hypertens. 2009; 27: 000-000.
** Schmidt A. C. et al. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. The YESTONO study. Clin Drug Invest. 2007; 27: 841–849.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная, д.10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б
Полная информация содержится в Инструкции по применению.



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

эбастин КЕСТИН®

БЫСТРОЕ РАСТВОРЕНИЕ



РАСТВОРИ АЛЛЕРГИЮ.

Эффективнее, чем привычные средства (лоратадин/цетиризин) от всех видов аллергии!¹⁻³

Самый **длительный** эффект – до 48 часов!⁴

Экономичное применение:

- Всего одна упаковка Кестин® 20 мг – две недели защиты от аллергии!⁵
- После 5 дней применения антигистаминная активность сохраняется на 2 дня!^{5,6}

Кестин. Быстрое растворение.

Самая высокая скорость начала действия!

Препарат начинает оказывать антигистаминный эффект в 18 раз быстрее, чем обычные таблетки!⁷



Ссылки: 1) Gispert J, Antonijon R, Barbanj M, et al. Efficacy of ebastine, cetirizine, and loratadine in histamine cutaneous challenges. Ann Allergy Asthma Immunol. 2002; 89: 259–64. 2) Ratner PH, Lim JC, Georges GC. Comparison of once-daily ebastine 20 mg, ebastine 10 mg, loratadine 10 mg and placebo in the treatment of seasonal allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 2000; 105: 1101–7. 3) Gehanno P, Bremard-Oury C, Zeisser P, et al. Comparison of ebastine to cetirizine in seasonal allergic rhinitis in adults. Ann Allergy Asthma Immunol. 1996; 76: 507–12. 4) Данные Государственного реестра лекарственных средств. 5) Данные инструкции по применению препарата. 6) Noveck RJ, Preston RA, Swan SK. Pharmacokinetics and safety of ebastine in healthy subjects and patients with renal impairment. Clin Pharmacokinet. 2007; 46 (6): 525–34. 7) COMCON RTGI November 2011. 8) Mattila MJ, Kuitunen T, Pietan Y. Lack of pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions of antihistamine ebastine with ethanol in healthy subjects. Eur J Clin Pharmacol. 1992; 43: 179–84.

Сокращённая инструкция по применению препарата Кестин. Препарат зарегистрирован МЗ РФ: ПН: ЛС-001046-2005. Активное вещество: эбастин. Показания к применению: аллергический ринит сезонный и/или круглогодичный (вызванный бытовыми, пылевыми, эпидермальными, пищевыми, лекарственными и др. аллергенами); крапивница (вызванная бытовыми, пылевыми, эпидермальными, пищевыми, инсектными, лекарственными аллергенами, воздействием солнца, холода и др.). Противопоказания: повышенная чувствительность к препарату, беременность, период лактации, возраст до 12 лет. С осторожностью: при почечной и/или печёночной недостаточности. У пациентов с увеличенным QT-интервалом, гипокалиемией. Способ применения и дозы: внутрь, независимо от приёма пищи 1 раз в сутки. Побочное действие: головная боль, сухость во рту. В редких случаях – диспепсия, тошнота, бессонница, сонливость, абдоминальные боли, астенический синдром, синусит, ринит. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

ООО «Никомед Дистрибушн Сентэ», 119048, г. Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1; т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625.
Дата выхода рекламы: март 2013.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ



ДОКТОР ОНЛАЙН

Став специалистом нашего ресурса, Вы сможете:

- ✓ **УВЕЛИЧИТЬ СВОЙ ЗАРАБОТОК!**
Проводите онлайн-консультации как для своих пациентов, так и для всех зарегистрированных участников сервиса.
- ✓ **ЭКОНОМИТЬ ВРЕМЯ!**
Формируйте свой рабочий график онлайн, работайте, когда Вам удобно, экономя время на личных встречах с пациентами в медицинских учреждениях.
- ✓ **БУДЬТЕ ВНЕ ВРЕМЕНИ И РАССТОЯНИЯ!**
Быстро и легко проводите предварительную диагностику состояния здоровья пациента вне зависимости от его местонахождения.
- ✓ **ПОЛУЧАТЬ ЕЖЕГОДНЫЕ ПРЕМИИ!**
Получайте объективную оценку Вашего профессионализма с помощью инновационной системы рейтинга, на основе которого Вы сможете принимать участие в ежегодных конкурсах на получение премии «Лучший врач года».
- ✓ **ВСЕГДА БЫТЬ В КУРСЕ!**
Будьте всегда в курсе новейших достижений, разработок и исследований в медицине. Находите описания новейших лекарственных препаратов и медицинского оборудования. Делитесь опытом с коллегами по России и зарубежом!

www.doctoronline.ru

SKYPE: doctoronline.ru

Тел.: +7 (985) 882 78 68

e-mail: sales@doctoronline.ru



Лечащий Врач

№4/12.04.2013

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Ирина Ахметова, proektlv@osp.ru

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Владимир Новак

КОРРЕКТОР

Наталья Данилова

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Марина Чиркова

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

© 2013 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 «Чемпионс»

Светлана Иванова, Майя Андрианова,

Елена Бахирева

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 № 231

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 — FotoLia.com

ОТКРЫТЫЕ СИСТЕМЫ
Open Systems Publications
Открыты для вас. 20 лет

ПРЕЗИДЕНТ

Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина



Уважаемые коллеги!

Перед вами свежий выпуск журнала «Лечащий Врач», ведущими темами которого являются «Аллергология/Иммунология» и «Ревматология». Что общего и в чем различие между аллергическим и неаллергическим ринитом, какова их распространенность, в чем сложность диагностики и как правильно выбрать алгоритм лечения аллергического и неаллергического ринита — об этом вы узнаете из статьи профессора Н.Г. Астафьевой (Саратов). По очень актуальной теме — иммунной теории старения — мы публикуем статью московских иммунологов (проф. А.В. Симонова, проф. Л.Г. Кузьменко), которая посвящена попытке решить одну из самых глобальных проблем нашего столетия: обеспечить активное долголетие жителям Земли. Не секрет, что во всех развитых странах мира фиксируется увеличение продолжительности жизни людей и доля пожилого населения в мире возрастает. Как сделать старость активной? Что позволит обеспечить пожилым людям высокое качество жизни? Можно ли на современном этапе дать объективную оценку аутоиммунитета пожилого человека? Как разработать индивидуальные клинические рекомендации? Вопросов много. На некоторые из них попытались ответить иммунологи.

Боль в спине — очень распространенная патология, и из года в год проблем, связанных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, становится все больше. Растет и количество препаратов, купирующих боль, в сочетании с НПВП используются препараты группы миорелаксантов, что на 26% увеличивает эффективность лечения. О месте миорелаксантов в лечении дорсалгий читайте в статье проф. Н.В. Чичасовой (Москва) «Подходы к лечению боли в спине».

И еще одна статья, на которой я хотела бы сфокусировать ваше внимание: статья проф. С.Н. Мехтиева (Санкт-Петербург) «Алгоритм ведения пациентов с функциональными расстройствами билиарного тракта», в которой детально изложены как диагностические критерии постановки этого диагноза, так и лечение.

*Желаю вам приятного и познавательного чтения,
главный редактор и руководитель проекта «Лечащий Врач»
Ирина Брониславовна Ахметова*

Редакционный совет

- А. А. Баранов**, д. м. н., профессор, академик РАН и РАМН, кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии факультета ФППО педиатров, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Н. И. Брико**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра эпидемиологии и доказательной медицины, Первый МГМУ 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, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- И. Н. Денисов**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, Первый МГМУ 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
- Г. А. Мельниченко**, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт клинической эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва
- Т. Е. Морозова**, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Л. С. Намазова-Баранова**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, НЦЗД РАМН, кафедра аллергологии и клинической иммунологии ФППО педиатров, Первый МГМУ 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, академик РАМН, кафедра семейной медицины, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- Г. А. Самсыгина**, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. И. Скворцова**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, кафедра неврологии и нейрохирургии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. П. Сметник**, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва
- Г. И. Сторожаков**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра госпитальной терапии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. М. Студеникин**, д. м. н., профессор, Научный центр здоровья детей РАМН, 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/
Е. И. Краснова /Новосибирск/
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 /Москва/
А. И. Синопальников /Москва/
А. С. Скотников /Москва/
В. В. Смирнов /Москва/
Ю. Л. Солдатский /Москва/
Т. В. Сологуб /С.-Петербург/
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

Medical Journal

Нам 15 лет

Апрель 2013, № 4

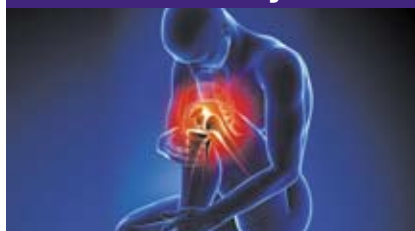
Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Новости

Симпозиум



Коллоквиум



Актуальная тема

Страничка педиатра

Клиническая фармакология

Клинические исследования

Alma mater

Достижения, события, факты	4
Иммунная теория старения: от теории к практике/ А. В. Афтеньев, И. В. Архипов, И. Д. Баранова, И. С. Лебедева, А. В. Симонова, Л. Г. Кузьменко	6
Аллергические и неаллергические риниты: сравнительная характеристика/ Н. Г. Астафьева, Е. Н. Удовиченко, И. В. Гамова, И. А. Перфилова, О. С. Наумова, Ж. М. Кенесариева, Л. К. Вачугова, М. С. Гапон	10
Пищевая аллергия, гастроинтестинальные проявления/ В. А. Ревякина	13
Под стекло	17
Оценка курсовой терапии инфликсимабом на сывороточную концентрацию некоторых цитокиновых и гормональных биомаркеров у пациентов с ревматоидным артритом/ С. П. Оранский, Л. Н. Елисеева	18
«Золотой стандарт» в лечении ювенильного идиопатического артрита/ Ф. В. Рохлина, Г. А. Новик	22
Подходы к лечению боли в спине/ Г. Р. Имамединова, Н. В. Чичасова	27
Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (пирофосфатная артропатия)/ С. М. Носков, С. Д. Дыбин, В. В. Цурко	32
Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия у женщин детородного возраста/ А. В. Малкоч, Л. А. Анастасевич, Н. Н. Филатова	37
Перспективы использования препаратов на основе органических солей кальция. Молекулярные механизмы кальция/ О. А. Громова, И. Ю. Торшин, Т. Р. Гришина, А. В. Лисица	42
Нерешенные проблемы и новые возможности в терапии хронического запора/ В. И. Симаненков, Е. А. Лутаенко	46
Алгоритм ведения пациентов с функциональными расстройствами билиарного тракта/ С. Н. Мехтиев, О. А. Мехтиева	52
Существует ли эффективная терапия гестоза?/ Т. В. Галина, Т. В. Златовратская, А. С. Гондаренко	61
Экономические аспекты кадровых проблем в здравоохранении/ К. А. Егiazарян, Л. Ж. Агтаева	64
Гастродуоденальная патология при atopическом дерматите у детей/ Т. Г. Маланичева, С. Н. Денисова, М. Ю. Белицкая, А. М. Закирова	66
Влияние наследственной тромбофилии на течение пурпуры Шенлейна–Геноха у детей/ Н. В. Ширинбекова, В. И. Ларионова, Г. А. Новик	68
Антигистаминные препараты в терапии коморбидных больных/ А. Л. Вёрткин, А. С. Скотников, М. А. Фельдман	71
Эффективность нового альгинат-антацидного препарата в устранении постпрандиального рефлюкса/ О. Б. Янова, О. И. Березина, В. А. Ким	74
Применение диацереина при остеоартрозе суставов кистей/ Е. А. Леушина, О. В. Симонова	78
Эбастин обладает не только антигистаминным эффектом/ А. Campbell, F.-B. Michel, C. Bremard-Oury, L. Crampette, J. Bousquet	82
Комплекс из натуральных волокон снижает вес при избыточной массе тела и ожирении: двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование/ Б. Грубе, П.-В. Чонг, К.-Ц. Лау, Х.-Д. Орцеховски	85
Современная интерферонотерапия гриппа и острых респираторных инфекций у детей/ Т. А. Чеботарева, Е. Н. Выжлова, И. Н. Захарова, А. Л. Заплатников	92
Последипломное образование	95

Представители фармацевтической отрасли объединяют усилия с Международной федерацией Красного Креста и Красного Полумесяца для профилактики неинфекционных заболеваний

Международная федерация фармацевтических производителей и ассоциаций (IFPMA) в сотрудничестве с Международной федерацией Красного Креста и Красного Полумесяца (МФКК и КП) объявили о начале сотрудничества, направленного на профилактику неинфекционных заболеваний. В ходе совместного проекта в течение двух лет две организации планируют совместно разработать новые способы пропаганды и внедрения здорового образа жизни на основе изменений поведенческих моделей. С помощью сети добровольцев и опыта работы на местах МФКК и КП новая методика станет доступной порядка 3 миллионам человек по всему миру.

На четыре основных вида неинфекционных заболеваний (сердечно-сосудистые, онкологические, хронические респираторные заболевания и диабет) приходится три из пяти смертельных исходов во всем мире. 80% летальных исходов неинфекционных заболеваний происходит в странах с низким и средним уровнем достатка.

Половина всех неинфекционных заболеваний предотвратима. Именно поэтому МФКК и КП и IFPMA объединяют усилия для борьбы с неинфекционными заболеваниями во всем мире и поддерживают активность, направленную на снижение бремени неинфекционных заболеваний на местах. С момента разработки Рамочной программы по профилактике неинфекционных заболеваний в 2011 г. IFPMA реализовала ряд исследовательских проектов и образовательных инициатив в области здравоохранения, направленных на выработку новых подходов борьбы с этими болезнями.

«Партнерство МФКК и КП и IFPMA по борьбе с неинфекционными заболеваниями обещает привести новые более успешные и нестандартные подходы в борьбе с этими болезнями на глобальном уровне», — заявил Эдуардо Писани (Eduardo Pisani), генеральный директор IFPMA.

Спазм — основная причина боли

Одной из основных причин боли является спазм — то есть непроизвольное сокращение гладких мышц, которые формируют мышечную стенку полых органов и сосудов (например, матки, желудка, кишечника, желчного пузыря и т. д.). В результате ухудшается кровоснабжение тканей и появляется боль. Спазмические

L'Oreal и ЮНЕСКО празднуют 15-летие программы «Для женщин в науке»



Программа L'Oreal-ЮНЕСКО «Для женщин в науке» с гордостью отмечает свое 15-летие. Трехдневная программа мероприятий, посвященных этому событию, включает в себя фотовыставку на Елисейских Полях, Научный форум в Парижской обсерватории и дискуссионный ужин. Заключительным событием станет Церемония вручения премий выдающимся женщинам-ученым, которая пройдет в университете Сорбонны.

Программа L'Oreal-ЮНЕСКО «Для женщин в науке» ежегодно объединяет и награждает женщин-ученых, чьи исследования имеют значение мирового масштаба: начиная с изучения климатических изменений и разработки новых источников энергии и заканчивая расширением познаний в области человеческого организма и сохранения биоразнообразия.

За 15 лет своего существования программа L'Oreal-ЮНЕСКО «Для женщин в науке» приобрела глобальное значение и получила международное признание, так как она оказывает значительную поддержку женщинам-ученым и помогает привлечь внимание общественности к их открытиям. Программа мотивирует и вдохновляет сегодняшних молодых ученых, которые изменят завтрашний мир.

С момента основания программы в 1998 г. было вручено 77 премий лауреатам (в том числе двоим ученым, которые впоследствии получили Нобелевскую премию) и более 1652 премий стипендиатам — молодым исследователям, внесшим значительный вклад в одну из областей науки. К концу 2013 г. в рамках программы в общей сложности будет награждено 1729 женщин-ученых более чем из 100 стран.

Чтобы особо отметить научные достижения и вклад выдающихся женщин-ученых разных стран, L'Oreal и ЮНЕСКО проведут ряд мероприятий в знаменитых местах Парижа.

боли вызывают физические мучения и могут быть причиной серьезных заболеваний. По данным ВОЗ спазмы составляют 60% от общего числа обращений к врачу с болевым синдромом.

Причины боли, вызванной спазмами, достаточно разнообразны. Они могут быть связаны с проблемами ЖКТ и неврологией, а также гинекологическими и урологическими патологиями.

«Зачастую пациенты обращаются к врачу-гастроэнтерологу из-за боли в животе, которая бывает связана со спазмом гладкой мускулатуры внутренних органов», — отмечает Оксана Михайловна Драпкина, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ имени И.М. Сеченова. — Прием спазмолитиков в таких случаях наиболее оправдан, так как не только ослабляет боль, но и улучшает кровоснабжение затронутой спазмом территории. Одним из распространенных пре-

паратов для устранения спазма является дротаверин, который успешно применяется уже более 50 лет. Кроме этого, препарат обладает высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью».

Для купирования болевого синдрома во время менструации назначаются спазмолитические средства. Владимир Николаевич Серов, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, президент Российского общества акушеров-гинекологов, академик РАМН, отмечает, что болезненные ощущения в области живота во время менструации не являются нормой. Если боль нарушает привычный образ жизни и уровень активности, то, возможно, в ее основе лежит определенная патология. Поэтому каждая женщина и девушка с выраженными болями во время менструаций должна быть полностью обследована для выявления их причины.

СПЕЦИАЛЬНОЕ ПРЕДЛОЖЕНИЕ!

Оформи подписку и получи бонус- СКИДКУ 20%
на все товары в интернет-магазине медицинской одежды

MedicalService*



Чтобы принять участие в акции
оплатите квитанцию любым способом:

- в банке;
- по почте;
- через электронную систему платежей.

Пришлите заявку на получение скидки
по e-mail: esergeeva@osp.ru

Сроки проведения акции:
с 1 ноября 2012 г. по 1 мая 2013 г.

* Партнер акции MedicalService
www.medicalserviceplus.ru

Также вы можете подписаться на сайте:
www.lvach.ru/subscribe/



Издательство

ЗАО «Издательство «Открытые системы»
ИНН 7706128372

(получатель платежа)
р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО «Сбербанк России»
к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва
(наименование банка, другие банковские реквизиты)
Оплата годовой подписки ЛВ 04
(наименование платежа)

Кассир

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 1210 руб. 00 коп.
Итого _____ руб. _____ коп.

« _____ » _____ 20 _____ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка,
ознакомлен и согласен

Подпись плательщика _____

Квитанция
Кассир

ЗАО «Издательство «Открытые системы»
ИНН 7706128372

Форма № ПД-4

(получатель платежа)
р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО «Сбербанк России»
к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва
(наименование банка, другие банковские реквизиты)
Оплата годовой подписки ЛВ 04
(наименование платежа)

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 1210 руб. 00 коп.
Итого _____ руб. _____ коп.

« _____ » _____ 20 _____ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка,
ознакомлен и согласен

Подпись плательщика _____

Иммунная теория старения: от теории к практике

А. В. Афтеньев*

И. В. Архипов*, кандидат медицинских наук

И. Д. Баранова**, кандидат медицинских наук

И. С. Лебедева**

А. В. Симонова**, доктор медицинских наук, профессор

Л. Г. Кузьменко**, ***, доктор медицинских наук, профессор

*** ФГБУ ВНИИГЦ, ** ООО «СМ-Клиника», *** ФГБОУ ВПО РУДН, Москва**

Ключевые слова: иммунная теория старения, аутоиммунитет, аутоантитела, диагностика, инфекционно-воспалительные процессы, лечение, реабилитация, иммунотерапия, питание, микробиота, фитотерапия.

Решение проблемы активного долголетия крайне актуально как для человечества в целом, так и для каждого человека в отдельности.

Вопросы улучшения качества жизни лиц пожилого возраста имеют большое социальное значение, поскольку результаты мировых эпидемиологических исследований показывают, что число пожилых людей увеличивается и будет продолжать расти во всех странах мира: население Земли «стареет».

Иммунная теория старения

В настоящее время активно развивается иммунная теория старения, которая основана на самых современных научных данных о том, что иммунитет является не только «борцом с инфекциями», но и важнейшей регуляторной системой организма [1–5].

Показана несомненная связь процессов старения с состоянием иммунной системы:

1. Обнаружена прогрессирующая атрофия тимуса, значительное снижение продукции тимических гормонов (полипептидов), всей лимфоидной системы (селезенки, лимфатических узлов) с увеличением возраста человека.
2. С увеличением возраста отмечается снижение количества «зрелых» Т-лимфоцитов в тимусе и периферической крови, увеличение числа незрелых и активированных

лимфоцитов (признак активации воспалительного процесса); снижение разнообразия антигенного репертуара лимфоцитов; снижение противоопухолевой устойчивости организма.

3. Выявлено сходство «старческих изменений» и процессов, наблюдаемых при ранней тимэктомии и иммунодефицитных состояниях.
4. Обнаружено, что у пожилых людей, а также в эксперименте (у старых животных) резко снижена способность лимфоцитов активироваться собственными клетками организма, то есть значительно снижена контролирующая, «надзорная» функция лимфоцитов по отношению к состоянию собственных органов и систем (это показано на модели в сингенной смешанной культуре лимфоцитов).

Аутоиммунитет — пересмотр парадигмы

В середине XX века была пересмотрена роль аутоиммунитета [6–11] в жизнедеятельности организма. Показано, что аутоантитела (ААТ) и аутолимфоциты существуют в норме (30% всех иммуноглобулинов — это ААТ). Они выполняют важнейшие регуляторные функции: являются «мусорщиками», — удаляют продукты апоптоза (физиологической гибели клеток, которая постоянно происходит в организме при их старении), участвуют в контроле за пролиферацией, дифференцировкой, удалением трансформированных клеток, постоянно образующихся в организме; работой нервной и эндокринной систем.

При старении увеличивается число аутоиммунных заболеваний за счет

иммунорегуляторных нарушений, более активно работают патологические механизмы мимикрии, при этом на антигены микроорганизмов вырабатываются антитела (АТ), удаляющие патогены, однако при этом данные АТ повреждают и собственные клетки (органы) за счет наличия общих антигенов у патогенов и органов. С возрастом содержание в организме человека бактерий и вирусов существенно увеличивается, механизмы мимикрии начинают работать более активно. С возрастом значительно страдает иммунная система кишечника, где в норме находится более 70% иммунокомпетентных клеток. Это связано с дисбиотическими, секреторными, моторно-эвакуаторными, морфологическими нарушениями органов желудочно-кишечного тракта, неправильным питанием.

Общие механизмы патогенеза при хронических воспалительных процессах

В настоящее время сформулировано положение о том, что хронические воспалительные процессы, которые протекают более активно у лиц пожилого возраста, имеют ряд общих патогенетических механизмов [12–16], основой которых являются:

- нарушение процессов контроля за состоянием органов и систем со стороны иммунной системы (аутоиммунные механизмы);
- прогрессивное увеличение «бактериально-вирусной нагрузки» на организм, проявляющееся наличием «латентных инфекций» (бактериально-вирусного носительства);

- нарушение: состояния микробиоты, функционирования органов желудочно-кишечного тракта, иммунитета кишечника;
- нарушение питания.

Таким образом, на основе современных представлений о важной физиологической роли естественного аутоиммунитета, учитывая выраженные изменения (нарушения) показателей данного звена иммунитета у лиц пожилого возраста, нами разработаны инновационные методы диагностики — диспансеризации, лечения и реабилитации лиц пожилого возраста.

Инновационная диагностика лиц пожилого возраста

На основе современных представлений о важной физиологической роли естественного аутоиммунитета, учитывая выраженные изменения (нарушения) показателей данного звена иммунитета у лиц пожилого возраста, нами впервые предложено использовать комплексную оценку аутоиммунитета «Иммунная карта» по технологии Иммункулус в учреждениях геронтологической сети РФ для определения состояния основных органов.

Этот подход позволяет диагностировать:

- наличие воспалительных (или аутоиммунных) системных или органных процессов, степень их активности;
- новые звенья патогенеза;
- «органы-мишени» для патогенов.

Дополнительно (по показаниям) рекомендуется проводить диагностику инфекционных процессов и степень их активности, оценить состояние органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), активно влияющих на течение основных хронических заболеваний (сделать посевы биологических сред или методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) определить наличие вирусов, бактерий в биологических средах, определить титры антител к патогенам, использовать для диагностики инструментальные методы и др.).

Комплексная оценка аутоиммунитета «Иммунная карта»

Комплексная оценка аутоиммунитета по технологии Иммункулус включает в себя одновременное определение в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) содержание 24 ААТ. Лабораторное иммунологическое обследование «Иммунная карта» прошло многолетнюю клиническую

апробацию — в течение 8 лет обследовано более 15000 пациентов с различными заболеваниями. Показано высокое клинико-диагностическое значение данного подхода [6, 9–11]. Этот подход позволяет диагностировать:

- наличие и активность распространенного воспалительного (аутоиммунного) процесса по содержанию ААТ к двуспиральной ДНК, ААТ к бета-2-гликопротеину 1 (характеризующих наличие антифосфолипидного синдрома, связанного с нарушением свертывающей системы крови), ААТ к коллагену, по повышению уровня ревматофактора (АТ к Fc-фрагменту IgG);
- наличие и активность воспалительного (аутоиммунного) процесса в основных органах и системах по уровню ААТ к антигенам мышцы сердца, проводящей системы сердца, к эндотелию сосудов (ANCA), к антигенам легких, к антигенам органов ЖКТ — желудка, печени, кишечника, поджелудочной железы, к антигенам эндокринных органов (надпочечников, щитовидной железы, инсулину, рецепторам инсулина), к антигенам различных отделов нервной системы (антигенам нейронов, глии, периферических нервов — к основному белку миелина), к антигенам мочеполовой системы.

С учетом клинико-иммунологических исследований делаются клинико-иммунологические заключения для каждого пациента — индивидуально, даются рекомендации по коррекции лечения и реабилитации.

Проведение комплексной оценки аутоиммунитета у пожилых лиц позволило выявить общие закономерности изменений в аутоиммунном звене иммунитета, разработать индивидуальные клинические рекомендации для лечащих врачей по коррекции лечения и реабилитации.

Общие закономерности изменения аутоиммунитета у пожилых лиц

Диагностика распространенного активного воспалительного процесса

Комплексная оценка аутоиммунитета «Иммунная карта» позволяет выявлять лабораторно-иммунологические признаки наличия активного, распространенного воспалительного (реже — аутоиммунного) процесса, при котором отмечается повышение содержания ААТ к двуспиральной ДНК и ААТ к бета-2-гликопротеину 1 (ГП1).

Клинически в данной группе пациентов имеются воспалительные заболе-

вания с аутоиммунным компонентом (ревматоидный артрит), болезни суставов и позвоночника (артрозоартриты, распространенный остеохондроз).

Этим пациентам рекомендуется коррекция лечения: замена препаратов или проведение более интенсивной противовоспалительной терапии с последующей реабилитацией с включением фитотерапии — фитопрепаратов с противовоспалительным действием.

Через 2 месяца показано повторное обследование для определения уровня соответствующих ААТ.

Лабораторно-иммунологические признаки воспалительного процесса в эндотелии сосудов (повышено содержание ААТ к ANCA)

У части пациентов изменяется содержание ААТ к тромбоцитам, что может встречаться при коагулопатиях.

У другой части лиц отмечается изменение уровня ААТ к бета-2-гликопротеину 1, что характерно для антифосфолипидного синдрома.

Пациентам с измененным уровнем ААТ к эндотелию сосудов, с повышенным содержанием ААТ — к бета-2-ГП1, к антигенам тромбоцитов рекомендуется провести исследование состояния свертывающей системы крови, при нарушении — применять соответствующие препараты.

В период реабилитации таким пациентам рекомендуется проведение фитотерапии, включающей фитосборы с противоатеросклеротическим, сосудорасширяющим, разжижающим кровь действием.

Через 2 месяца показано проведение повторного определения уровня соответствующих ААТ.

Лабораторно-иммунологические признаки эндокринных изменений

При впервые обнаруженном повышенном уровне ААТ к тиреоглобулину, тиреоидной пероксидазе, рецепторам тиреотропного гормона проводится дополнительное обследование — УЗИ щитовидной железы, определение уровня гормонов. В зависимости от результатов назначается лечение или осуществляется наблюдение.

Нами обнаружено, что повышенный уровень ААТ к гормонам щитовидной железы в ряде случаев связан с наличием хронической бактериально-вирусной инфекции (часто — в носоглотке). При этом проводится соответствующее лечение, что благоприятно отражается на исходно повышенном уровне ААТ. В последующем рекомендуется реабилитация фитопрепаратами, оказывающи-

ми антимикробное и противовирусное действие (например, Суперантитокс: по 1 капсуле (50 мг) 1 раз в день в течение 2 месяцев, Глицирам — глицириновая кислота, оказывающая также противовоспалительный и противоаллергический эффекты: по 1 таблетке 3 раза в день 2 месяца, эффективны растительные антимикробные средства: цетрария, Гипорамин и др.).

Лабораторно-иммунологические признаки наличия изменений в органах желудочно-кишечного тракта

У пациентов могут изменяться уровни ААТ к антигенам желудка, тонкого, толстого кишечника, печени, к инсулину, рецепторам инсулина.

С учетом выявленных нарушений лечащим врачом даются рекомендации по дополнительному обследованию пациентов, их лечению и реабилитации, назначается соответствующее питание, препараты, восстанавливающие микрофлору кишечника — про- и пребиотики, гепатопротекторы (с включением органотропной терапии — Гепатосан, Энтеросан), препараты, нормализующие моторную функцию кишечника, желчного пузыря (по показаниям).

Лабораторно-иммунологические признаки наличия изменений в нервной системе

При этом может меняться уровень ААТ к основному белку миелина, к GFAP (белку глии: глиальные клетки «питают» и защищают клетки головного мозга), к S100 (белок нейронов).

Данным пациентам показан курс лечения с применением ноотропных препаратов. Нами отмечено, что использование фитопрепаратов с противовирусным действием также способствует нормализации уровня соответствующих ААТ (Глицирам, Суперантитокс, Гипорамин, Сангвиритрин и др.).

Лечение и реабилитация лиц пожилого возраста: общая концепция

Лечение лиц пожилого возраста должно быть основано на применении базисной терапии с учетом наличия хронических заболеваний и персонифицированного подхода.

Методы реабилитации необходимо разрабатывать персонифицированно с учетом следующих общих положений:

1. Правильное питание является основой реабилитации, это один из доказанных способов увеличить на 15–25% продолжительность жизни (в 70% случаев причина смерти и в 40% — ведущая причина возникновения заболеваний связаны с неправильным

питанием), основой функционального питания служит сбалансированный микро- и макроэлементный (цинк, селен, кальций, магний и др.) состав пищи, витаминный (витамины А, С, Е, D, группы В) и белковый состав потребляемых продуктов (например, водный экстракт бобовых оказывает комплексный лечебно-реабилитационный эффект, положительно воздействуя на гормональный фон и иммунитет, обладает антидепрессивным действием), уровень содержания антиоксидантов. Эти компоненты и определяют качество пищевых продуктов.

2. Нормальное функционирование иммунной системы — важная составляющая увеличения продолжительности жизни.

Состояние микробиоты, органов ЖКТ — один из главных факторов активного долголетия.

Заключение

Комплексное исследование аутоиммунитета «Иммунная карта» по технологии Иммункулус у лиц пожилого возраста, проведенное на базе ФГБУ «ВНМГЦ», выявило важное клинико-диагностическое значение данной методологии.

Разработанный подход позволяет:

- улучшить клиническое течение основного заболевания, снизить выраженность и длительность клинических симптомов, улучшить ближайшие и отдаленные результаты лечения, провести профилактику осложнений, снизить частоту рецидивирования хронических заболеваний;
- повысить эффективность других методов лечения;
- осуществлять профилактику побочных эффектов фармакотерапии;
- повысить качество жизни пациентов.

Выводы

1. Комплексная оценка аутоиммунитета «Иммунная карта» по технологии Иммункулус, проводимая у пожилых лиц, — инновационный подход, имеющий важное клинико-диагностическое значение для врачей-геронтологов.
2. Комплексное исследование аутоиммунитета позволило разработать для врачей-геронтологов общие рекомендации по оценке состояния здоровья лиц пожилого возраста.
3. Данный подход дает возможность лечащим врачам составлять персонифицированные рекомендации по эффективному лечению и реабили-

литации, направленные на улучшение клинического течения хронических заболеваний, повышение эффективности исследуемых методов лечения, на осуществление профилактики побочных эффектов фармакотерапии.

4. Данная методология может использоваться для повышения качества и увеличения продолжительности жизни пожилых лиц. ■

Литература

1. Донцов В. И., Крутько В. Н., Труханов А. И. Медицина антистарения. Фундаментальные основы. URSS. М., 2009.
2. Хавинсон В. Х. Пептидная регуляция старения. СПб: Наука, 2009.
3. Киселева Н. М., Иноземцев А. Н. Роль тимуса в работе стресс-лимитирующей системы // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2010. 3, с. 13–20.
4. Кузьменко Л. Г., Быстрова О. В., Зимица И. В. и др. Функциональное состояние тимуса у новорожденных и их матерей // Педиатрия. Журнал имени Сперанского. 2011. 90 (2), с. 8–13.
5. Coen J. R. Autoimmunity, microbial immunity // Immun. Today. 1991. 12, p. 105–110.
6. Материалы международных конференций «Аутоиммунитет в норме и патологии». Москва, 2005. Москва, 2008. Инновационный центр Сколково, 2012. Симонова А. В. Инновационные подходы к диагностике, лечению хронических заболеваний. Материалы доклада.
7. Shoenfeld Y. Natural autoantibodies. CRS Press. Boca Raton. 2000.
8. Notkins A. L. New predictor of disease // Sci. Amer. 2007. 3, p. 72–79.
9. Полетаев А. Б. Физиологическая иммунология. Миклош. М. 2011.
10. Симонова А. В., Лебедева И. С. Инновационные методы диагностики и лечения иммунодефицитных состояний // Лечащий Врач. 2012. 4, с. 16–20.
11. Симонова А. В., Лебедева И. С., Кузьменко Л. Г. Хронические инфекции: инновационные идеи в области патогенеза, лечения, вакцинации // Лечащий Врач. 2012. 10, с. 41–44.
12. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. Материалы 13-го съезда Научного общества гастроэнтерологов России с международным участием. 2013.
13. Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. СПб: СпецЛит. 2006, с. 3–589.
14. Дисбиоз кишечника (руководство по диагностике и лечению, под ред. Е. И. Ткаченко, А. Н. Суворова). СПб: Информ. Мед. 2009, с. 3–275.
15. Дисбактериоз. Чернин В. В., Бондаренко В. М., Червинец В. М., Базлов С. Н. М.: МИА. 2011, с. 3–20.
16. Шендеров Б. А. Роль питания и кишечной микрофлоры в программировании и реализации эпигенома здоровых и больных людей // Вестник восстановительной медицины. 2012. 3 (49), с. 102–107.

БАРЬЕСАН — принципиально новый подход к защите от солнца

URIAGE
EAU THERMALE

Солнцезащитные средства УРЬЯЖ уже хорошо известны на рынке аптечной косметики и заслуженно пользуются доверием среди врачей-дерматологов и потребителей.

Уникальность гаммы БАРЬЕСАН состоит в том, что все средства, входящие в её состав, обладают очень высокой степенью защиты от солнечных лучей, имеют при этом всего лишь 3 фильтра и гарантируют не только высокую эффективность, но и крайне приятны в применении. Девиз гаммы БАРЬЕСАН – «Минимум фильтров – максимум эффективности и безопасности».

Безопасность

Во избежание проблем с фотосенсибилизацией и аллергическими реакциями разработчики лабораторий Урьяж исключили из формул потенциальные аллергены: октокрилен, циннаматы, парабены, спирты.

Усиленная защита на клеточном уровне

Благодаря мощному антирадикальному комплексу, состоящему из Витамин Е и С, усиленному Термальной водой УРЬЯЖ, новые средства БАРЬЕСАН обеспечивают защиту кожи от свободных радикалов, которые представляют собой реальную угрозу для клеток кожи и, особенно, для ДНК клеточных ядер.

Увлажнение и комфорт для кожи...

Кроме UV-излучения не стоит забывать об опасности, которую представляет агрессивное воздействие окружающей среды (жара, ветер, морская вода и т.д.), вызывающее обезвоживание кожи и делающее кожу ещё более уязвимой и чувствительной.

Благодаря Акваспонжинам® (соединение полиолов, позволяющих удерживать воду в коже, и полидецинов, препятствующих испарению влаги с поверхности кожи) средства гаммы БАРЬЕСАН обеспечивают оптимальную гидратацию кожи в экстремальных условиях, увлажняя, смягчая кожу, а также восстанавливая её защитные функции.

В новую гамму солнцезащитных средств БАРЬЕСАН входят: **Крем SPF30, Спрей SPF30, Солнцезащитный стик SPF 30** для губ. **Крем и Молочко SPF 50+** предназначены для обладателей светлой, сверхчувствительной к солнцу кожи или при пребывании на солнце в экстремальных условиях (горы, тропики). **Крем SPF 50+ без ароматизаторов**, предназначен для людей, не переносящих ароматизаторы, а также для тех, кому «противопоказано» находиться на солнце по медицинским показаниям. Это фотодерма-

тозы (заболевания, обостряющиеся под действием солнца), последствия дермоэстетических процедур (лазера, пилинга, дермабразии и т.п.).

Родителям маленьких детей следует обратить внимание на **Молочко** и **Спрей для детей SPF 50+**. Эти средства гипоаллергенны, не содержат ароматизаторов и парабенов, поэтому подойдут даже самой чувствительной детской коже.

Особое место в гамме занимают средства дерматологической защиты от солнца для кожи со специфическими проблемами. Это прежде всего **Минеральный крем SPF 50+**. Особенностью крема является отсутствие химических фильтров. Защита от солнца обеспечивается только **минеральными экранами**, которые не впитываются в кожу и абсолютно безопасны. Экраны действуют как «зеркала», отражающие солнечные лучи. **Минеральный крем SPF 50+** рекомендован для защиты кожи лица и тела, не переносящей химические фильтры, сверхчувствительной и очень сухой. Это идеальная защита для беременных женщин, для детей и взрослых, страдающих атопическим дерматитом, с аллергичной и гиперреактивной кожей. **Стик Экстра SPF 50+** разработан для защиты сверхчувствительных зон: губ, носа, скул, свежих рубцов, пигментных пятен.

Чтобы снять негативные последствия инсоляции и обеспечить комфорт, Дерматологические лаборатории Урьяж разработали **Успокаивающий спрей** и **Восстанавливающий бальзам после солнца**.

Гамма БАРЬЕСАН — это средства «нового поколения», для которых характерны дифференцированный подход к защите и регенерации кожи, высокая эффективность в сочетании с максимальной безопасностью и полноценным уходом за кожей, комфортные текстуры, приятные ароматы, простота и практичность в применении.



СПРАШИВАЙТЕ В АПТЕКАХ

Дерматологические лаборатории Урьяж – Франция.
Официальный дистрибьютор в России: ООО «А-ФАРМ».
Тел.: (495) 721 36 65, www.afarm.ru

Аллергические и неаллергические риниты: сравнительная характеристика

Н. Г. Астафьева, доктор медицинских наук, профессор

Е. Н. Удовиченко, кандидат медицинских наук

И. В. Гамова, кандидат медицинских наук

И. А. Перфилова, кандидат медицинских наук

О. С. Наумова

Ж. М. Кенесариева

Л. К. Вачугова

М. С. Гапон

ГБОУ ВПО СГМУ им. В. И. Разумовского МЗ РФ, Саратов

Ключевые слова: аллергический ринит, неаллергический ринит, диагноз, дифференциальный диагноз, интраназальные кортикостероиды, антилейкотриены, иммунотерапия, интраназальные антигистамины, оральные антигистамины.

Часть 1

Программа Всемирной Организации Здравоохранения «Аллергический ринит и его влияние на астму» (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, ARIA), впервые опубликованная в 1999 г., а затем регулярно обновляемая в сотрудничестве с GA2LEN и AllerGen, радикально изменила представление врачей, специалистов, всего медицинского сообщества о значимости проблемы ринита. В этих документах были представлены неопровержимые доказательства серьезности «несерьезной нозологии», связанной с высокой распространенностью ринита, существенным его влиянием на качество жизни, системными симптомами усталости, головной болью, нарушением сна, когнитивных функций, влиянием на профессиональную деятельность, школьную успеваемость, трудоспособность, продуктивность работы, значительными экономическими затратами, взаимосвязью с астмой и т. д. [1–5].

С медицинской точки зрения ринит определяется как воспаление слизистой оболочки носа, которое характеризуется ринореей (передней и задней), чиханием, блокадой носа и/или зудом в носу. Эти симптомы возникают в течение по крайней мере двух дней подряд и сохраняются более 1 ч большую часть дней [3].

В соответствии с предложением номенклатурного комитета по аллергии было предложено выделить две основные формы ринита: аллергическую и неаллергическую.

Симптомы, развивающиеся в полости носа в результате иммунологически опосредованной реакции гиперчувствительности, относятся к аллергическому риниту (АР). АР — это самая распространенная форма неинфекционного ринита, развивающегося в результате IgE-опосредованного иммунного ответа на аллергены. АР часто сопровождается глазными симптомами [3].

Все другие формы ринита, где участие аллергических механизмов не доказано, предложено относить к неаллергическому риниту (НАР).

Термин «вазомоторный ринит» в настоящее время не используется, так как вазомоторные симптомы могут быть следствием аллергического и неаллергического ринита.

Предстоит глубокое изучение потенциальных триггеров и дифференциально-диагностических критериев для АР и НАР. Известно, что многие неаллергические воздействия вызывают симптомы со стороны носа, которые имитируют аллергический ринит. К ним относятся лекарственные средства (Аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты), профессиональные факторы, пищевые продукты, физические и химические агенты, стресс и вирусные инфекции.

Активно ведется поиск патогномичных маркеров, отличающих аллергический ринит от неаллергического. Различные типы воспалительных реакций, особенно эозинофильное воспаление, имеют основополагающее значение при аллергических реакциях. Но присутствие в тканях и циркулирующей крови повышенного количества эозинофилов, IL-5 или даже поликлонального IgE, без значимой антительной активности, не обязательно указывает на аллергическую реакцию.

Одни и те же цитокины (интерлейкины), вырабатываемые клетками иммунной системы и/или клетками-эффекторами и вовлекаемые как в полезные, так и во вредные эффекты, вовсе не обязательно являются маркерами аллергических реакций. Известно, что различные вещества могут действовать как стимуляторы поликлонального IgE. Одним из примеров служат энтеротоксины *Staphylococcus aureus*, иногда относимые к «суперантигенам», которые, видимо, способны стимулировать эозинофильное воспаление и IgE-опосредованный ответ при типичных неаллергических полипах носа [1, 5]. Другим примером является сигаретный дым. Микроскопический и иммунологический вид слизистой оболочки носа в биоптатах может быть одинаковым при классическом аллергическом и неаллергическом рините [6–8].

Для дальнейших исследований фенотипов ринитов определенный интерес могут представлять феномены выра-

Таблица

Основные группы и подгруппы пациентов с симптомами ринита	
Риниты	Субгруппы/фенотипы
Аллергический	Интермиттирующий/персистирующий Легкий/среднетяжелый/тяжелый Профессиональный
Инфекционный	Вирусный Бактериальный Невирусный, небактериальный (простейшие/грибы)
Неаллергический неинфекционный	Лекарственно-индуцированный (β-блокаторы/вазодилаторы/ контрацептивы/Аспирин, нестероидные противовоспалительные препараты) Неаллергический ринит с эозинофильным синдромом, возможно с локальной продукцией IgE Профессиональный (низкомолекулярные химические соединения/ ирританты) Атрофический/ринит пожилых людей Идиопатический ринит

женной гиперреактивности С-волокон чувствительных нервов, которые выявляются у пациентов с НАР без воспалительных изменений в слизистой оболочке носа.

Ошибочная классификация, неправильное определение фенотипа АР или НАР может привести к неэффективности лечения, повторным визитам к врачу, ухудшению комплайенса и приверженности к терапии, разочарованию пациентов с неконтролируемыми симптомами, их обращению к услугам альтернативной медицины, что еще более осложняет проблему.

При правильном определении фенотипов ринита у пациента врач может сделать конкретные рекомендации по устранению аллергенов или триггеров и выбрать наиболее адекватную терапию.

Определения

Согласно общепринятому определению, под аллергическим ринитом (АР) следует понимать заболевание слизистой оболочки полости носа, характеризующееся IgE-опосредованным воспалением слизистых оболочек носовой полости и наличием ежедневно проявляющихся в течение часа и более хотя бы двух из следующих симптомов: заложенность (обструкция) носа, выделения из носа (ринорея), чихание, зуд в носу.

Неаллергический ринит (НАР) — это не-IgE-опосредованное заболевание с хроническими носовыми симптомами, такими как заложенность, ринорея, чихание. Некоторые авторы подчеркивают, что для НАР характерно отсутствие такого типичного для АР назального симптома, как зуд [3, 6, 7].

Симптомы НАР возникают в связи с действием неаллергических, неинфекционных триггеров, таких как изменения погоды, воздействие рез-

ких запахов и сигаретного дыма, изменения атмосферного давления и т. д. У таких лиц отсутствуют сопутствующие аллергические заболевания, аллергенспецифические IgE с помощью кожных проб или лабораторных тестов не выявляются.

В декабре 2008 г. группой из 8 экспертов, приглашенных для создания консенсуса по клиническому определению неаллергического ринита и разработке соответствующих критериев по включению и исключению пациентов для участия в клинических исследованиях по НАР, было выделено по меньшей мере 8 подтипов/фенотипов, соответствующих критериям НАР. Это неаллергическая ринопатия, ранее именуемая вазомоторным ринитом или идиопатическим неаллергическим ринитом; неаллергический ринит с эозинофильным синдромом (НАРЭС); атрофический ринит; ринит у лиц пожилого возраста (сенильный); ринит, вызванный пищей и алкоголем; лекарственно-индуцированный ринит (в том числе и медикаментозный); гормональный ринит (в том числе ринит беременных); ринит при спонтанной утечке цереброспинальной жидкости [7–10].

Несколько позднее, в 2011 г., обобщенные представления о подгруппах АР и НАР были суммированы в позиционной статье EAACI [11] (табл.).

Поиск индивидуальных специфических функциональных или патогенетических различий, клинический прогноз (через скрытые молекулярные механизмы или особый ответ на фармакотерапию) как никогда актуальны для врача и сегодня для корректной диагностики разных субтипов ринитов и индивидуализации терапии у пациентов с аллергическим и неаллергическими ринитами.

Сравнительные эпидемиологические данные

Предполагают, что в мире около 600 млн человек страдает ринитами, распространенность в популяции 10–40% [2, 3, 12–15].

Если рассматривать проблему ринита в целом, то можно утверждать, что в структуре всех ринитов лидирующие позиции занимает аллергический.

По данным эпидемиологических исследований, распространенность АР составляет в Европе до 30%, в России — 25% [1–3, 16, 17].

Эпидемиологические исследования в РФ, проведенные в рамках Международной программы ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood), показали, что распространенность симптомов АР в Москве и Зеленограде составляет 9,8–10,4%, в Новосибирске — 22,5–29,6%, в Иркутской области — 14,8–28,6%, в Ижевске — 23%, в Кирове — 28% [1, 2].

Проведенный в Институте иммунологии ФМБА России ретроспективный анализ показал, что атопические заболевания, начинаясь с легких проявлений АР, имеют тенденцию к утяжелению [1, 18].

АР, вызываемый пылью, в определенных географических зонах имеет очень длительное течение, охватывающее периоды продолжительностью в несколько месяцев. В южных регионах России, например, в Саратовской области, за последние 30 лет многократно (почти в 10 раз) возросло число пациентов с пылевой аллергией (с 1,4% до 12,3% в популяции), а распространенность симптомов ринита в популяции составила 25–33% [19, 20].

Распространенность АР по данным других авторов составляет от 15% до 20%, однако у детей частота диагностированных врачом случаев аллергического ринита доходит до 42%. Согласно результатам исследования, недавно проведенного в Великобритании, симптомы аллергического ринита имеются у 27% взрослого населения в возрасте от 22 до 40 лет. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что заболеваемость аллергическим ринитом растет.

В когорте, включившей 2024 ребенка, доля детей с АР увеличилась с 5% до 14% в возрасте от 4 до 8 лет, в то время как доля детей с НАР несколько снизилась по сравнению с аналогичным периодом развития, с 8% до 6% [21].

АР в развитых странах диагностируется у значительной части населения

всех возрастов, включая младенцев. У детей более старшего возраста заболеваемость аллергическим ринитом выше — ее пик приходится на возраст от 13 до 14 лет. Приблизительно у 80% пациентов с диагнозом «аллергический ринит» симптомы этого заболевания возникают в возрасте до 20 лет. Если в детском возрасте АР чаще болеют мальчики, то в период полового созревания наблюдается обратная тенденция, и, таким образом, среди взрослого населения уровень заболеваемости у мужчин и женщин не различается. Если симптомы впервые появились в возрасте старше 20 лет, это дает основания предполагать, что первичным диагнозом является неаллергический ринит либо у пациента смешанный ринит, одним из компонентов которого является неаллергический ринит.

В когортном исследовании PARIS (Pollution and Asthma Risk: an Infant Study), посвященном изучению ранней экспозиции бытовых аллергенов в младенческом возрасте на развитие ринита, было установлено, что распространенность АР в когорте детей 18 мес составила 70 случаев на 1850 обследованных (3,8%), а НАР — 99 случаев на 1850 обследованных (5,4%). АР и НАР имели разные факторы риска [22].

С целью определения уровня заболеваемости различными формами ринита Национальной рабочей группой классификации ринита (National Rhinitis Classification Task Force) был проведен ретроспективный анализ данных о 975 пациентах, лечившихся в аллергологических клиниках по поводу ринита. Согласно полученным данным, у 43% обследованных был АР «в чистом виде», у 23% — НАР «в чистом виде» и у 34% — «смешанный» ринит.

Согласно проведенному в Дании опросу 1186 пациентов в возрасте 14–44 лет, 77% страдают АР, тогда как НАР — 23%. Эти данные согласуются с результатами проведенного опроса по респираторным заболеваниям Европейского общества, в которых отмечена частота случаев заболеваний НАР на уровне 25%. Среди всех больных с ринитом, по результатам проведенного в Бельгии исследования, удельный вес страдающих НАР составил 24%. Обобщая имеющиеся данные, можно сделать вывод, что распределение НАР и АР в Европе составляет 1:4 [23, 24].

Предположительно, НАР имеется у 19–20 млн американцев, а в странах Европы около 50 млн человек страдают от НАР.

Социально-экономический ущерб: сравнительная оценка АР и НАР

Независимо от распространенности, АР — серьезное заболевание, причиняющее значительные страдания и существенным образом влияющее на качество жизни больного. Даже в условиях непостоянного контакта с виновными аллергенами, например при пыльцевой аллергии, заболевание склонно к персистированию; тяжесть симптоматики может варьировать из года в год в зависимости от количества пыльцы и длительности ее воздействия во время периодов пыления. Спонтанная ремиссия заболевания без проведения специфической терапии наблюдается редко.

Стоимость лечения аллергического ринита и косвенные расходы, связанные с потерей производительности труда и утратой трудоспособности в результате болезни, являются существенными. Ринит является также одной из основных причин пропуска занятий в школе. Тяжелый АР, недостаточно контролируемый при применении адекватной (эффективной, безопасной и приемлемой с точки зрения принципов современных руководств) фармакологической терапии, рассматривают как тяжелую хроническую болезнь верхних дыхательных путей (severe chronic upper airway disease — SCUAD) [25].

В Европе прямые затраты на лечение АР в год составляют 1–1,5 млрд евро, непрямые — еще 1,5–2 млрд. В США, где ежегодно за медицинской помощью по поводу АР обращается более 35 млн жителей, прямые затраты на лечение составляют около 3,5 млрд долларов США в год [3, 6, 12, 25].

Ущерб от АР велик среди разных возрастных групп. Постоянная заложенность носа, ринорея, нарушение сна приводят к снижению физической, профессиональной и социальной активности больных и резко снижают их качество жизни. Особенно актуальна проблема аллергического ринита у детей, так как это заболевание может нарушать адаптацию ребенка в обществе.

Истинная оценка экономического ущерба от НАР, скорее всего, существенно занижена. Анализируя расходы на медицинскую помощь по программам медицинского страхования при НАР на основании документированных данных о более 1 млн пациентов, включенных в Kaiser Permanente Южной Калифорнии, авторы [26] установили,

что в 2002–2005 годах 15% застрахованных имели по крайней мере визит к специалисту, связанный с проведением диагностики. Еще 14% получили лечение ринита без визита к специалисту. Распространенность сопутствующих заболеваний, таких как астма, острые и хронические синуситы, полипы носа, конъюнктивит, острый средний отит, хронический серозный средний отит, апноэ во сне и усталости у пациентов с ринитом, получавших медицинскую помощь по медицинскому страхованию, была более высокой. Авторы обнаружили, что у пациентов, имеющих как АР, так и НАР, было значительно выше потребление ресурсов здравоохранения в год из-за лечения астмы (в 2–4 раза больше), острого синусита (в 6–8 раз больше) и по поводу других сопутствующих риниту заболеваний (почти в два раза больше) [26, 27].

Прямые медицинские затраты у пациентов с НАР могут возрастать из-за попытки пациентов самостоятельно использовать пероральные антигистаминные препараты, которые не всегда эффективно контролируют симптомы болезни. В связи с неудачными попытками лечения пациенты пытаются использовать другие средства, применение которых тоже оканчивается неудачей, что приводит к разочарованию и отказу от другой более эффективной терапии. Возникает потребность в дополнительных расходах на визиты к врачу, новые варианты фармакотерапии. У взрослых при неадекватной терапии возрастают потери, связанные с нетрудоспособностью, а у детей отмечается нарушение способности к обучению, поведенческие и психологические эффекты. Помимо экономического, физического и эмоционального воздействия на пациента у детей с нелеченным ринитом существует риск развития лицевых аномалий, таких как увеличение длины лица, ретрогнатия верхней и нижней челюсти, нарушение прикуса и других аномалий из-за нарушения носового дыхания.

НАР, также как и АР, тесно связан с развитием астмы, что подтверждает гипотезу единства дыхательных путей. Утяжелять бремя заболеваний может курение. Хотя НАР характеризуется ухудшением показателей ФВД, прямой корреляционной связи с хронической обструктивной болезнью легких не было выявлено [28].

*Окончание статьи читайте
в следующем номере.*

Пищевая аллергия, гастроинтестинальные проявления

В. А. Ревякина, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУ НИИ питания РАМН, Москва

Ключевые слова: пищевая аллергия, гастроинтестинальная аллергия, перекрестные реакции, пыльце-пищевая аллергия, аллергены.

Часть 1

Пищевая аллергия характеризуется полиморфизмом клинических проявлений, поражая различные органы и системы [1]. Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) является тем самым «шоковым» органом, который в первую очередь вовлекается в патологический процесс из-за ежедневного контакта с множеством чужеродных веществ, обладающих антигенными и токсическими свойствами. При этом аллергическое воспаление может развиваться на любом участке ЖКТ, начиная с ротовой полости и заканчивая толстым кишечником. Гастроинтестинальная аллергия обусловлена развитием аллергического воспаления непосредственно в слизистой оболочке пищеварительного тракта. Ведущим иммунологическим механизмом реализации гастроинтестинальной пищевой аллергии являются IgE-опосредованные реакции. При аллергическом поражении желудочно-кишечного тракта могут иметь место и не-IgE-опосредованные реакции, обусловленные IgG-антителами или реакциями гиперчувствительности замедленного типа [2].

Эпидемиология пищевой аллергии

Сведения о распространенности пищевой аллергии, в том числе и гастроинтестинальной аллергии, весьма разноречивы. По данным эпидемиологических исследований распространенность истинной пищевой аллергии в развитых странах у детей первого года жизни составляет 6–8%, у подростков 2–4%, у взрослых 1,5% [3]. Среди 4000 обследованных

Эпидемиология пищевой аллергии

Таблица 1

Авторы, год	Возраст	Аллерген, частота развития пищевой аллергии
Jacobson, 1979 г.	< 1 года	Коровье молоко, 1,9%, Швеция
Schrandler P. и соавт., 1993 г.	< 1 года	Коровье молоко, 2,8%, Дания
Hild, 1987 г.	До 3 лет	Коровье молоко, 2,8%, яйцо, 3,2%, арахис, 1,9%, Австралия
Tarig S. и соавт., 1989; Tarig S. и соавт., 1989 г.	4 года	Арахис, 0,5%, Великобритания
Candy O. и соавт., 1994–1996 гг.	4 года	Арахис, 1,5%, Великобритания
Rance F. и соавт., 2004 г.	2–5 лет 6–10 11–14	6,04% 9,9% 4,5%
Rance F. и соавт., 2008 г.	1–5 лет	Коровье молоко, 1,1–2,5% Яйцо, 1,6–2,6% Арахис, 0,9–1,2% Рыба и морепродукты, 5,9%
Gutau G. и соавт., 2003 г. Балаболкин И. И., 1999 г. Ревякина В. А., 1999 г. Пампура А. Н., 2003 г.		33–80% при атопическом дерматите 2–15% при бронхиальной астме 1–14% при крапивнице 1,0% анафилактический шок

людей частота аллергических реакций на пищевые продукты составляла 34,9% случаев, однако истинная пищевая аллергия была выявлена лишь у 3,8% из них [4, 5].

Определены возрастные особенности пищевой аллергии к различным пищевым продуктам (табл. 1). Дебют пищевой аллергии к коровьему молоку, куриному яйцу, злакам чаще приходится на первый год жизни ребенка; к рыбе — на 2–3 год; овощам, фруктам, бобовым — на третий год; после трех лет возможно развитие перекрестных реакций между пищевыми продуктами и пыльцевыми аллергенами [5].

Этиология пищевой аллергии (пищевые аллергены)

Многие пищевые продукты ответственны за развитие или обострение

пищевой аллергии. Этиологически значимыми аллергенами пищевых продуктов являются белки (простые) или сложные (гликопротеины), способные вызывать у генетически предрасположенных индивидуумов специфическую активацию Th2-хелперов и выработку IgE-антител и/или проникать через барьер желудочно-кишечного тракта и вступать в контакт с иммунными клетками во внутренней среде организма. Ряд пищевых продуктов (коровье молоко, арахис, яйцо) содержат несколько антигенных детерминант (эпитопов), обеспечивающих их аллергенность, однако не все они способны вызывать выработку специфических IgE-антител [6]. Наиболее часто аллергические реакции вызывают гликопротеины с молекулярной массой от 10 000 до 70 000 даль-

Контактная информация об авторе для переписки: 5356797@mail.ru

Таблица 2

Аллергенные белки коровьего молока		
Белки	Молекулярный вес	% содержания
Казеин (Bos d8) (альфа s1, альфа s2, бета, каппа 1–3)	20–30	81
Сывороточные белки		
к бета-лактоглобулину	18,3	9
к альфа-лактоальбумину	14,2	3
бычий сывороточный альбумин	67	< 1
другие	4	
Иммуноглобулины (Bos d7)	160	2

Таблица 3

Антигенный состав куриного яйца	
Белки	Молекулярный вес
Овомукоид (ALG d1)	28
Овальбумин (ALG d2)	44
Кональбумин (ALG d3)	78
Лизоцим (ALG d4)	14
Сывороточный альбумин (ALG d5)	69

Таблица 4

Антигенный состав белков злаков			
Злаки	Белки	Семейство	Молекулярный вес
Овес	Hor v15	BMAI-1	15
	Hor v16	Альфа-amylase	
	Hor v17	Бета-amylase	
	Hor v21	Гамма-3-horden	34
Рожь	Sec c 20	Secalin	
Пшеница	Tri 18	Agglutinin	
	Tri a19	Omega-5 gliadin	65
Кукуруза	Zea m14	Lip.transfer prot	9
Рис	Ory s1		

тон. Они хорошо растворимы в воде, обычно термостабильны, устойчивы к воздействию кислот и протеолитических ферментов. С другой стороны, некоторые продукты, например треска, обладают одним доминирующим аллергенным белком.

Таким образом, аллергенность пищевого белка определяется сложным комплексом факторов, включающих наличие в нем специфических аллергенных детерминант, достаточную степень агрегации (поливалентность) антигена и его способность в такой форме проникать через желудочно-кишечный барьер. Важно отметить, что от знания структуры специфических аллергенных детерминант пищевого белка зависит разработка гипоаллергенных специализированных продуктов [7].

Такие компоненты пищевых продуктов, как жиры, углеводы, минеральные соли и микроэлементы, не являются аллергенами и не вызывают аллергических реакций. Пищевая непереносимость углеводов и жиров связана, как

правило, с недостаточностью пищеварительных ферментов.

Одним из первых пищевых продуктов, вызывающих пищевую аллергию у детей первого года жизни, является коровье молоко. Чаще всего это связано с переводом ребенка на искусственное вскармливание смесями на основе коровьего молока. Антигенный состав коровьего молока обусловлен сывороточными белками и казеином (табл. 2). Среди всех белков коровьего молока максимальная аллергенность отмечается у бета-лактоглобулина. В составе этого белка выявляются эпитопы, распознаваемые как IgE-, так и IgG-антителами.

Аллергия к белкам куриного яйца составляет большую долю всех видов пищевой аллергии. Антигенный состав куриного яйца весьма сложен. Аллергенами яйца являются овомукоид, овальбумин, кональбумин и лизоцим (табл. 3).

Наибольшая активность овомукоида обусловлена способностью длительно сохранять свои антигенные свойства

в кишечнике, ингибируя активность трипсина. Аллергенные свойства желтка выражены в меньшей степени, чем белка. Часто непереносимость яичного белка сочетается с непереносимостью куриного мяса и бульона. Следует помнить о возможности развития аллергических реакций при проведении прививок вакцинами, содержащими примесь тканей куриного эмбриона или различных частей плодного яйца (например, сыворотка против клещевого энцефалита, желтой лихорадки и др.).

К наиболее распространенным и сильным аллергенам относят белки рыб. Рыбные антигены отличаются тем, что не разрушаются при кулинарной обработке. Среди антигенов рыбы наиболее важным аллергеном является парвальбумин — термостабильный белок, обозначенный М-антигеном. При аллергии к М-антигену реакция возникает не только при употреблении рыбы, но и вдыхании паров, выделяющихся при ее приготовлении. Установлено, что степень сенсибилиза-

Таблица 5

Пищевые продукты и аллергены, вызывающие перекрестные реакции

Пыльцевые, бытовые аллергены	Пищевые продукты
Аллергия к пыльце деревьев	Орехи Фрукты, растущие на деревьях и кустарниках Морковь Петрушка Сельдерей
Аллергия к пыльце злаковых трав	Хлеб, хлебобулочные изделия Хлебный квас Изделия из муки Геркулес Овсянка Кофе, какао Копченая колбаса
Аллергия к пыльце сорных трав	Дыня Семечки Халва Майонез Арбуз Кабачки Баклажаны Горчица Подсолнечное масло
Аллергия к грибам-микроорганизмам	Дрожжевое тесто Квашеная капуста Пиво, квас Сыр Вина, ликеры Сахар, фруктоза, сорбит, ксилит Другие продукты, подвергшиеся ферментации в процессе приготовления (кефир, шампанское и т. п.)
Аллергия к клещам домашней пыли, тараканам, дафнии и т. п.	Морепродукты: моллюски, устрицы, улитки, крабы, креветки, лобстеры, раки
Аллергия на домашних животных (эпителлий кошки)	Свинина

ции к рыбе с возрастом не уменьшается и сохраняется у взрослых. Возможны перекрестные реакции на икру, креветки, раков, омаров, устриц и других моллюсков [9–10].

Среди пищевых аллергенов важное значение имеют белки злаков. У детей наиболее часто встречается аллергия к пшенице, реже к ячменю, ржи, овсу. Непереносимость злаков может проявляться как в виде пищевой аллергии, так и глютеновой энтеропатии (целиакии), что зачастую вызывает трудности диагностики и лечения.

Антигенный состав белков злаков представлен в табл. 4.

Из белков пшеничной муки наиболее антигенными свойствами обладают альфа-, бета-, гамма-, омега-глиадин, глютеины, проламины.

Арахис — один из самых распространенных аллергенов у детей и взрослых, страдающих пищевой аллергией. В США среди детей за последние 5 лет распространенность аллергии к арахису увеличилась вдвое, составляя в США 1–2%, а в Великобритании 1%. Определены основные аллергены арахиса: Peanut 1, Ara h1, Ara h2, Ara h3, малый аллерген арахиса [8]. При высушивании или жарке при температуре

выше 180 градусов аллергенные свойства белков арахиса увеличиваются — жареный арахис является более аллергенным, чем вареный. Примечательно, что у 49% детей с «бессимптомной» сенсibilизацией к белкам арахиса двойной слепой плацебо-контролируемый нагрузочный тест был положительным.

Перекрестная аллергия

Перекрестное реагирование обусловлено сходством антигенных детерминант у родственных групп пищевых продуктов, пищевых и пыльцевых аллергенов, пищевых продуктов и лекарств растительного происхождения. Большинство этих аллергенов, вероятно, состоят из конформационных эпитопов и поэтому являются очень неустойчивыми при увеличении температуры, ферментативном расщеплении и, как следствие, трудны для выделения. Однако в последние 5 лет для многих таких аллергенов выделена комплементарная ДНК (кДНК) и получены рекомбинантные протеины, что позволяет надеяться получить в ближайшее время более качественный материал для диагностики. Пациенты часто сенсibilизируются пыльцой растений, а впоследствии при употре-

блении сырых овощей и фруктов у них возникают назофарингеальные проявления аллергии (т. н. пыльце-пищевая аллергия, или синдром периоральный аллергии) [10]. Аллергены животного происхождения менее многочисленны и не так часто вызывают перекрестные реакции. Значительная перекрестная реактивность характерна для ракообразных, многие дети с аллергией на белки коровьего молока реагируют и на козье молоко, показана перекрестная реактивность в отношении белков яиц, арахиса и сои.

Перекрестная непереносимость пищевых продуктов

Пищевые продукты и аллергены, вызывающие перекрестные реакции, представлены в табл. 5.

Продукты, содержащие биологически активные вещества (гистамин, тирамин)

Такие продукты, как сыр, вино, шпинат, томаты, кислая капуста, вяленая ветчина, говяжьи сосиски, свиная печень; консервированные продукты: тунец, филе хамсы, филе сельди, копченая селедочная икра; сыры (рокфор, камамбер, бри, грюйр, чеддер, плавлен-

ные); пивные дрожжи, маринованная сельдь, авокадо также могут вызывать аллергические реакции.

Клинические проявления аллергических поражений желудочно-кишечного тракта

Аллергические поражения ЖКТ не отличаются специфическими симптомами от неаллергических болезней пищеварительной системы. Для них характерны такие симптомы, как тошнота, рвота, боли в животе (колики), диарея или запоры. В связи с этим диагностика гастроинтестинальных проявлений аллергии весьма затруднительна. Для ее диагностики приходится прибегать к различным дополнительным методам исследования с целью доказательства или опровержения аллергического генеза.

Подозрение на аллергический характер поражения желудочно-кишечного тракта возникает, как правило, в следующих случаях:

- появление гастроинтестинальных симптомов в течение нескольких часов (от 2 до 4 часов) после употребления аллергенных продуктов;
- отсутствие симптомов при соблюдении элиминационной диеты и возобновление их после провокации;
- есть наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям;
- имеются сопутствующие аллергические заболевания (атопический дерматит, крапивница, ангиотек, аллергический ринит, бронхиальная астма);
- наблюдается положительный эффект от приема антигистаминных препаратов;
- эозинофилия;
- наличие эозинофилов в содержимом желудочного сока или кале.

Если жалобы пациента связаны с приемом определенных пищевых аллергенов или медикаментозных средств, то диагностика существенно облегчается. Значительнее труднее установить связь между симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта и употреблением повседневных блюд. Обычно только более тщательно собранный анамнез, длительное наблюдение, обследование больного с привлечением современных методов аллергологической и инструментальной диагностики позволяют установить точный генез вышеперечисленных симптомов.

Клинические проявления гастроинтестинальной аллергии в зависимости от возраста

Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта очень часто встречаются у детей с пищевой аллергией (40–50%), дебютируя в раннем детском возрасте. Наиболее частыми и значимыми аллергенами в развитии гастроэнтерологических симптомов являются белки коровьего молока, пшеницы, яйца, сои.

Первыми гастроинтестинальными симптомами при пищевой аллергии являются колики, рвота, диарея, метеоризм, плохая прибавка массы тела, возбудимость, нарушения сна, отказ от еды, резистентные к традиционным методам терапии. Нераспознанным у детей первого года жизни остается гастроэзофагеальный рефлюкс. Существует зависимость возникновения указанных симптомов и приема определенных видов пищевых продуктов. Часто гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии сочетаются с другими atopическими заболеваниями, прежде всего, с atopическим дерматитом, крапивницей или ангиотеком.

Под нашим наблюдением находилось 33 ребенка в возрасте от 1,5 до 8 месяцев с такими симптомами, как срыгивание и рвота ($n = 18$), колики ($n = 24$), вздутие и боли в животе ($n = 17$), снижение аппетита и отказ от еды, связанные с коликами ($n = 13$), диарея или запоры (практически у всех детей). Среди них 13 детей находилось на смешанном, а 20 на искусственном вскармливании. В питании детей использовались адаптированные смеси на основе цельного белка коровьего молока (Nutrilon, Nutrilon Comfort, Нестожен, Фрисолак, Hipp, Нутрилак, Микамилк, Малютка) или/и кисломолочные смеси (Агуша кисломолочная, NAN кисломолочный, Nutrilon кисломолочный). Описанные симптомы возникали от нескольких минут до нескольких часов после приема молочных смесей и у большинства детей носили упорный характер. У 7 (21,2%) детей отмечались изменение частоты и характера стула, с примесью слизи и крови. Среди наблюдаемых детей мальчиков было 18, девочек 15. Масса тела при рождении (г) составляла $3397,7 \pm 288,5$, длина тела при рождении (см) $53,3 \pm 2,2$. Отягощенный аллергологический анамнез со стороны одного родителя отмечался у 14 (42,4%) детей, у обоих родителей у 17 (51,5%). Уровень общего IgE

в сыворотке крови наблюдаемых детей колебался от 25,7 МЕ/мл до 225 МЕ/мл ($112,5 \pm 11,3$ МЕ/мл). Определение специфических IgE-антител к белку коровьего молока и его фракциям: бета-лактоглобулину, альфа-лактальбумину и казеину — выявило высокую чувствительность к белку коровьего молока у 90,9% детей, казеиновой фракции у 75,7% детей, к бета-лактоглобулину у 87,8%, альфа-лактальбумину у 36,4% детей.

Данное наблюдение показало, что у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом дебют гастроинтестинальной пищевой аллергии был связан с введением молочных смесей. До специального аллергологического обследования многие из этих детей продолжали получать неадекватную терапию, что существенно сказывалось на их соматическом и пищевом статусе. Следует отметить, что дифференциальный диагноз гастроинтестинальных проявлений аллергии необходимо проводить с анатомическими аномалиями, метаболическими, инфекционными и воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, лактазной и дисахаридазной недостаточностью. Одним из диагностических признаков пищевой аллергии можно считать купирование симптомов на фоне элиминационной диеты и приема антигистаминных препаратов.

Необходимо помнить, что нарушение микрофлоры кишечника может сопровождать гастроинтестинальную пищевую аллергию. В таких случаях не следует назначать препараты, корригирующие микрофлору кишечника, без элиминации пищевого аллергена и коррекции питания.

Вероятность диагноза гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии существенно возрастет при проведении эзофагогастродуоденоскопии и биопсии слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

Ранняя диагностика гастроинтестинальной пищевой аллергии, элиминация причинно-значимых аллергенов из рациона и выбор специализированных диетических (лечебных) продуктов, имеющих сбалансированный состав для полноценного роста и развития детского организма, — важнейшее направление работы практического врача.

Окончание статьи читайте в следующем номере.

**Алгоритм терапевтических мероприятий при функциональных билиарных расстройствах (ФБР)
(по материалам III Римского консенсуса, 2006 г.)***

Общий симптом, характерный для всех ФБР: наличие эпизодов болей или дискомфорта, локализованных в эпигастрии и/или в правом/левом верхнем квадранте живота (подреберьях)

Общие диагностические критерии ФБР, характеристика абдоминальной боли:

1. Длительность эпизодов боли до 30 минут и более
2. Боли возникают, как правило, через 2–3 часа после еды
3. Боли рецидивируют (не обязательно ежедневно) от одного и более раз в неделю, в течение 12 месяцев
4. Боли достигают постоянного уровня
5. Интенсивность боли достаточна для нарушения повседневной активности и госпитализации
- 6–8. Боли не уменьшаются: после стула; при перемене положения тела; после приема антацидов
9. Исключены другие структурные заболевания, которые могли бы объяснять указанные симптомы

Боли могут сочетаться с одним или более из подтверждающих симптомов:

1. Боли ассоциированы с тошнотой или рвотой
2. Боли иррадируют в спину и/или правую подлопаточную область
3. Боли будят в середине ночи (обычно после 2 часов)

Возможная сопутствующая симптоматика:

- Диспепсия: горечь во рту, отрыжка воздухом, быстрое насыщение, рвота
- Астеноневротические симптомы

Е1. Функциональное расстройство желчного пузыря (ФРЖП)	Е2. Функциональное билиарное расстройство сфинктера Одди (билиарное ФРСО)	Е3. Функциональное панкреатическое расстройство сфинктера Одди (панкреатическое ФРСО)
Расстройство моторики ЖП по гипер- или гипомоторному типу, при отсутствии (по крайней мере, в начале) гиперсатурации желчи холестерином	Расстройство моторики сфинктера Одди у больных, перенесших холецистэктомию, или рецидивирующие билиарные боли у больных с неизменным ЖП, холедохом и при нормальном составе пузырной желчи	Расстройство моторики сфинктера Одди и панкреатического сфинктера у больных, перенесших холецистэктомию, или рецидивирующие панкреатические боли при неизменной поджелудочной железе, ЖП, холедохе
Диагностические критерии: 1. Общие критерии ФБР 2. Наличие ЖП 3. Снижение/увеличение фракции выброса ЖП при динамической радиоизотопной скintiграфии печени (ДСП) Подтверждающие критерии: • Деформация ЖП • Нормальные размеры холедоха, менее 6 мм, по данным УЗИ • Нормальные показатели АЛТ, АСТ, билирубина, амилазы и липазы крови	Диагностические критерии: 1. Общие критерии ФБР 2. Наличие нормальной фракции выброса ЖП при ДСП 3. Замедление поступления изотопа в двенадцатиперстную кишку при ДСП 4. Нормальный уровень амилазы/липазы Подтверждающие критерии: • Повышение АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП или прямого билирубина (до 2 норм и более), связанное по времени не менее чем с 2 эпизодами болей • Расширение холедоха до 6 мм и более по данным УЗИ • Отсутствие ЖП	Диагностические критерии: 1. Общие критерии ФБР 2. Наличие нормальной фракции выброса ЖП при ДСП 3. Замедление поступления изотопа в двенадцатиперстную кишку при ДСП 4. Отсутствие изменений поджелудочной железы по данным УЗИ (КТ, МРТ) Подтверждающие критерии: • Повышение амилазы/липазы крови, связанное по времени не менее чем с 2 эпизодами болей • Отсутствие ЖП

Лечение обострения

Диета: пища принимается небольшими объемами, не менее 4–5 раз в день, исключаются жирное, жареное, копченое, острое, настои (коньяк, виски и пр.). Включает продукты, способствующие желчеоттоку и естественные пребиотики

1-я ступень: коррекция моторики и интрадуоденального pH: • Эукинетик (Дюспаталин по 200 мг, 2 раза в день, за 20 мин до завтрака и ужина) — 4–8 недель • Фермент (Креон 10 000 Ед) по 1 капсуле 3 раза в день в начале еды — 4 недели, затем по 1 капсуле в максимальный прием пищи — 4 недели • Антацидный препарат (Маалокс по 1 таблетке 3 раза в день, через 40 минут после еды и на ночь) — до 4 недель 2-я ступень: коррекция кишечного дисбиоза: • пребиотик (Дюфалак по 2,5–5 мл в день 200–500 мл на курс с пробиотиком; при наличии показаний — Альфанормикс по 400 мг 3 раза в день, 7 дней) 3-я ступень: нормализация реологии желчи: • Урсодеохсихолиевая кислота (УДХК — прием начинается с 250 мг/сут, далее еженедельное повышение дозы до 10–15 мг/кг массы тела. Вся доза принимается однократно, через час после ужина, в течение 3–6 месяцев. Для профилактики абдоминальной боли, в начале, комбинируется с Дюспаталином по 200 мг, 2 раза в день, за 20 мин до завтрака и ужина) — 4–8 недель	1-я ступень: коррекция моторики, интрадуоденального pH и секреции поджелудочной железы: • Ингибитор протонной помпы (Омепразол/ Рабепразол 20–40 мг/сут, утром и в 20 часов, 4 недели, далее 10–20 мг утром натошак, 4 недели) • Эукинетик (Дюспаталин по 200 мг, 2 раза в день, за 20 мин до завтрака и ужина) — 4–8 недель • Фермент (Креон 25000 Ед по 1 капсуле 3 раза в день в начале еды) — 8 недель, затем по 25 000 Ед в максимальный прием пищи — 4 недели 2-я ступень: аналогично ФРСО и ФРЖП 3-я ступень: аналогично ФРСО и ФРЖП
---	---

В зависимости от клинической ситуации ступени терапии возможно проводить одновременно

Противорецидивное лечение

Профилактика нарушений реологии желчи

Диета: Гидрохлоретики (щелочные минеральные воды: Боржоми, Ессентуки 4, 17 и др.) по 1 стакану, без газа, за 30 мин до еды, 3 раза в день. Курс 1–3 месяца, 2–3 раза в год. УДХК — в дозе 4–15 мг/кг массы тела, однократно вечером. Продолжительность курса 3 месяца, 2 раза в год или постоянная поддерживающая терапия. Для профилактики абдоминальной боли комбинируется с Дюспаталином по 400 мг/сут, внутрь в 2 приема, за 20 мин до еды, 4 недели. Профилактика кишечного дисбиоза: пребиотик Дюфалак по 2,5–5 мл (чайной ложке) 1 раз в день, с утра до еды, запивать стаканом жидкости, 200–500 мл на курс. Курс 1 раз в 6 месяцев

При гипотонии мышц ЖП: • беззондовые тюбажи (с отваром шиповника, кукурузными рыльцами, магнием и др.); • желчегонные (хофитол, более эффективен в комбинации с УДХК, и др.)	Лечение сопутствующих заболеваний, вызывающих билиарные нарушения, по возможности исключение медикаментов (контрацептивов, желчегонных, снижающих уровень холестерина, цефалоспоринов 3-го поколения) и профилактика факторов риска, инициирующих холелитиаз (стресс, гиподинамия, несбалансированное питание, очаги хронической инфекции и др.)
---	---

Лечебно-диагностическая тактика ведения больных с ФБР

1. Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, билирубин, амилаза, липаза), УЗИ брюшной полости, ФГДС 2. Пробное лечение селективными спазмолитиками, УДХК 3. Если лечение неэффективно, проводят ДСП и микроскопию пузырной желчи Если опорожнение ЖП нарушено (фракция выброса менее 40%), микролитиаз 3-й, 4-й степени и не выявлено других состояний, ассоциированных с нарушением опорожнения ЖП, проводят холецистэктомию	1. Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, билирубин, амилаза, липаза), УЗИ брюшной полости, эндосонаграфия, ФГДС 2. Пробное лечение селективными спазмолитиками, УДХК, ингибиторами протонной помпы, ферментами, психотропными агентами (тактика не определена) 3. Если лечение неэффективно, проводят ДСП, магнитно-резонансную холецистопанкреатографию 4. Показаниями для эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) с манометрией сфинктера Одди являются: • наличие боли, вызывающей нарушение трудоспособности пациента; • когда неинвазивными методами не было обнаружено структурных изменений; • когда все варианты консервативной терапии оказались неэффективными Эндоскопическая сфинктеропаллиотомия (ЭСПТ) рекомендуется при наличии: • структурных изменений сфинктера Одди Проведение ЭСПТ возможно при: • повышении базального давления сфинктера Одди при манометрии; • микролитиазе желчи при удаленном желчном пузыре
--	---

* С. Н. Мехтиев, О. А. Мехтиева. Алгоритм ведения пациентов с функциональными расстройствами билиарного тракта // Лечащий Врач. 2013. № 4.

Оценка курсовой терапии инфликсимабом на сывороточную концентрацию некоторых цитокиновых и гормональных биомаркеров у пациентов с ревматоидным артритом

С. П. Оранский, кандидат медицинских наук

Л. Н. Елисеева, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО КубГМУ МЗ РФ, Краснодар

Ключевые слова: ревматоидный артрит, гипоталамо-гипофизарные гормоны, кортизол, аденокортикотропный гормон, ФНО-альфа, интерлейкин-6, болевой синдром, инфликсимаб.

Ревматоидный артрит (РА) — одно из наиболее часто встречающихся аутоиммунных заболеваний в мире [1], распространенность которого в России по эпидемиологическим данным достигает 0,6% популяции и постоянно растет [2]. Суть патологического процесса при РА составляет генерализованное аутоиммунное воспаление, приводящее к развитию широкого спектра внесуставных (системных) органных проявлений и кatabолических нарушений. В последнее время возрос интерес исследователей к иммуноэндокринным взаимоотношениям при РА. Известно, что почти все известные гормоны и нейротрансмиттеры влияют на специфические ответы иммунной системы с помощью реципрокных взаимодействий, участвуя в поддержании гомеостаза и в ответе на триггеры аутоиммунных реакций [3]. Некоторыми исследователями устанавливалось угнетение выработки гипоталамо-гипофизарных гормонов при РА, в частности, кортизола и адренокортикотропного гормона (АКТГ) на фоне провоспалительной цитокиновой активации [4], в то время как по данным других авторов значимого изменения уровня указанных гормонов у больных РА не регистрировалось [5].

Применение различных групп базисных препаратов в терапии РА позволяет уменьшить активность аутоиммунного процесса, в то же время до сих пор недостаточно данных о влиянии различных

групп таких средств на иммуноэндокринный статус пациентов. Терапия генно-инженерными биологическими агентами в настоящее время является стандартом лечения РА и рекомендована ведущими мировыми профессиональными ассоциациями [6, 7], хотя до сих пор остаются недостаточно изученными многие аспекты действия этих препаратов. Так, противоречивыми остаются сведения о реакции цитокинового и гормонального звеньев при проведении терапии генно-инженерными биологическими агентами при РА, в частности, возможной динамики тех или иных цитокинов или гормонов, сроков формирования ответа на терапию. Некоторыми авторами неоднозначно оценивается возможность использования иммуноэндокринных биомаркеров в качестве возможного ориентира при выборе схемы биологической терапии РА, в то время как в других работах, напротив, такая возможность признается перспективной [8].

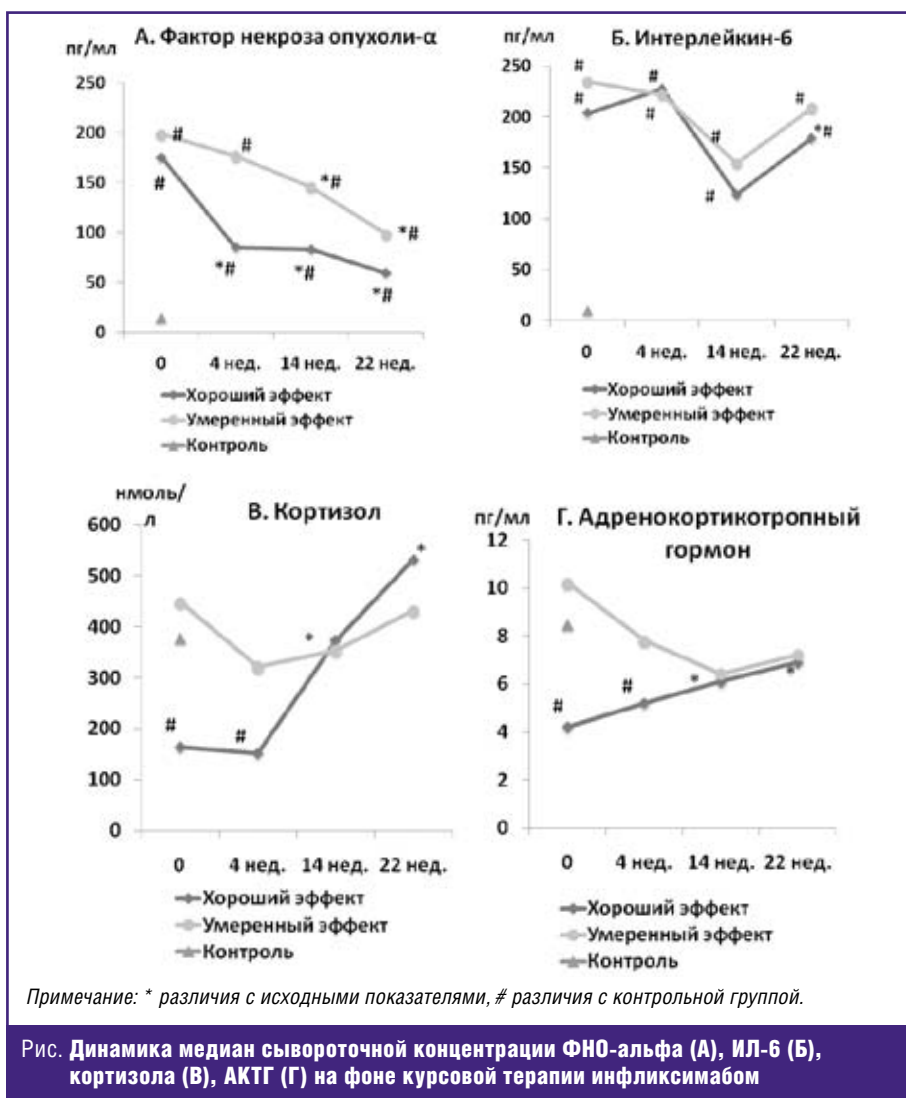
Целью данного исследования явилась оценка возможной динамики некоторых наиболее патогенетически значимых для развития РА цитокинов и гипофизарно-надпочечниковых гормонов на фоне курса лечения генно-инженерным биологическим препаратом инфликсимабом.

Материалы и методы исследования

Данная работа выполнялась в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008 г.). В исследование включено 40 (8 мужчин, 32 женщины, средний возраст $46,7 \pm 9,3$ года) паци-

ентов с серопозитивным РА средней и высокой степени активности. Диагноз РА устанавливался в соответствии с классификационными критериями Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) 1987 г. [9] и Американской коллегии ревматологии/Европейской противоревматической лиги (ACR/EULAR, European League Against Rheumatism) 2010 г. [10]. Все пациенты получали инфликсимаб в дозе 3 мг/кг внутривенно капельно по официально рекомендованной схеме: исходно, через 6, 14 и 22 недели после первого введения. В качестве фоновой базисной терапии использовался метотрексат в средней дозировке $12,5 \pm 7,3$ мг/нед. Полный 22-недельный курс лечения инфликсимабом проведен 36 пациентам (1 пациент выбыл из исследования по техническим причинам, у 1 в процессе терапии был выявлен туберкулез, у 2 — терапия была прервана в связи с развитием герпесвирусной инфекции). Из исследования исключались пациенты с сопутствующими хроническими инфекциями, опухолевыми заболеваниями, хронической почечной, сердечной недостаточностью, а также принимающие кортикостероиды.

Выраженность болевого синдрома оценивалась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), индексу активности заболевания DAS28. Показатели гемограммы определялись с помощью анализатора Bayer Advia 120, сывороточные концентрации С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ) определялись с помощью биохимического анализатора Siemens Advia 1800. Сывороточную концентрацию исследуемых цитоки-



нов и гормонов определяли с помощью иммуноферментного анализатора Statfax 2100 с использованием готовых наборов реактивов следующих производителей: для фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) — «Протеиновый контур» (Россия), для интерлейкина-6 (ИЛ-6) — «Вектор-Бест» (Россия), для кортизола — «Алкор-Био» (Россия), для АКТГ — «Biomerica» (США).

Все изучаемые показатели оценивались в исходном состоянии, а также через 6, 14 и 22 недели после терапии. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы Statistica 6.0 с использованием непараметрических методов. Данные представлены в виде медианы и 25-го, 75-го перцентилей, различия между группами оценивали с использованием критериев Манна–Уитни и Вилкоксона.

Результаты и их обсуждение

Нами произведена оценка влияния инфликсимаба на изучаемые цитокиновые и гормональные показатели в зави-

симости от ответа на препарат, определявшийся по рекомендуемым EULAR критериям. Среди пациентов, включенных в данное исследование, хороший клинический эффект зафиксирован у 28 пациентов (70%), умеренный — у 11 (27,5%) и отсутствие эффекта — у 1 пациента (2,5%). Динамика исследуемых параметров у больных РА при терапии инфликсимабом в зависимости от ответа на данный препарат представлена в таблице и на рисунке.

Нами установлено, что до применения инфликсимаба медиана и межквартильный размах исследуемых показателей в группе пациентов с хорошим эффектом статистически значимо не отличались от таковых в группе с умеренным/отсутствующим эффектом. Вне зависимости от ответа на терапию у пациентов обеих групп индекс DAS 28 и показатель скорости оседания эритроцитов (СОЭ) прогрессивно снижались начиная с 14-й недели с сохранением эффекта на весь период лечения (табл.). Концентрация СРБ и РФ устойчиво снижались с 6-й недели

терапии в группе с хорошим ответом на терапию, в группе же с умеренным эффектом после статистически значимого снижения к 14-й неделе терапии концентрация данных маркеров вновь не отличалась от исходных значений к 22-й неделе (табл.).

Уровень продукции ФНО-альфа в группе пациентов с хорошим ответом снижался начиная с 6-й недели терапии с усилением и сохранением эффекта к 22-й неделе (снижение почти в три раза по сравнению с исходным показателем) (рис., А). В группе с умеренным эффектом значимое снижение зафиксировано только с 14-й недели (27%), а к окончанию периода терапии составило 66% (рис., А).

Сывороточная продукция интерлейкина-6 незначительно снизилась только к 22-й неделе терапии инфликсимабом — на 12% в группе с хорошим ответом, в группе же с умеренным эффектом статистически значимого снижения уровня ИЛ-6 не зафиксировано ни на одном из этапов терапии (рис., Б). Продукция противовоспалительного ИЛ-10 статистически значимо не изменилась в группе с хорошим ответом и уменьшилась к 22-й неделе терапии в группе с умеренным эффектом (табл.).

Нами установлена гетерогенность сывороточной концентрации гипоталамическо-надпочечниковых гормонов в зависимости от варианта ответа на инфликсимаб. Так, сывороточная продукция кортизола и АКТГ в группе пациентов с хорошим ответом на терапию снижалась, в то время как в группе с умеренным эффектом не отличалась от контрольных показателей (рис., В, Г). На фоне применения инфликсимаба при хорошем ответе на препарат нами определено увеличение сывороточной концентрации АКТГ и кортизола, продукция которых к 14-й и 22-й неделе терапии достигала показателей у здоровых лиц (рис., В, Г). В группе же пациентов с РА с умеренным эффектом от терапии или его отсутствием нами не зафиксировано статистически значимых различий концентрации АКТГ с контрольной группой.

Различия с контрольной группой оценивались с помощью критерия Манна–Уитни и Вилкоксона и представлены на рис. 1.

Мы предполагаем, что наблюдавшиеся различия в ответе на терапию инфликсимабом, вероятно, ассоциированы с разными типами иммуноэндокринной реактивности, природа которой пока остается невыясненной, хотя имеются гипотезы о ее возможной связи с генетическим полиморфизмом продукции

Таблица

Уровни острофазовых показателей некоторых цитокинов, кортизола и аденокортикотропного гормона в зависимости от ответа на терапию инфликсимабом

Показатель	Контроль (n = 20)	Неделя терапии	Хороший эффект (n = 28)	Умеренный эффект (n = 11) и отсутствие эффекта (n = 1)
DAS28	—	0 6 14 22	6,5 (5,6; 6,8) 6,4 (5,4; 6,9), p = 0,07 5,7 (4,1; 5,9), p = 0,04 3,2 (3,1; 4,2), p = 0,02	6,9 (6,2; 7,1) 6,7 (6,0; 7,1), p = 0,07 6,2 (5,9; 6,8), p = 0,04 4,2 (3,9; 5,3), p = 0,03
СОЭ, мм/ч	12,3 (8,2; 16,1)	0 6 14 22	46,4 (38,2; 52,1) 39,6 (32,7; 42,5), p = 0,06 37,2 (32,5; 39,2), p = 0,04 22,2 (19,3; 31,1), p = 0,02	43,2 (32,3; 49,1) 38,4 (32,2; 41), p = 0,08 39,3 (31,5; 40,9), p = 0,04 35 (28,3; 39,2), p = 0,04
СРБ, мг/л	4,2 (2,5; 6,1)	0 6 14 22	35,9 (29,3; 45) 22,5 (20,3; 32,1), p = 0,04 26,4 (23,3; 29,2), p = 0,03 18,3 (12,1; 22,3), p = 0,01	40,2 (30,4; 47,5) 39,2 (32,2; 43,1), p = 0,06 33,2 (21,3; 38,3), p = 0,03 35,2 (31,1; 42,3), p = 0,08
РФ, МЕ/мл	1,7 (0,1; 2,3)	0 6 14 22	68 (52,3; 72,9) 46,3 (39,4; 49,7), p = 0,04 42,2 (31,9; 45), p = 0,02 21 (14,3; 30,2), p = 0,03	59 (50; 63) 48,7 (41,4; 58,6), p = 0,06 49,9 (38,4; 42,3), p = 0,04 54,3 (29,2; 39), p = 0,07
ФНО-альфа, пг/мл	15,2 (6,3; 21,7)	0 6 14 22	175,3 (100,3; 232,2) 85,3 (49,7; 94), p = 0,04 83,4 (65,4; 98,7), p = 0,03 59,7 (10,2; 85,3), p = 0,04	198,5 (134,5; 253,9) 176,5 (129,7; 197), p = 0,09 145,6 (85,6; 168,5), p = 0,03 98,6 (64,3; 125,2), p = 0,02
ИЛ-6, пг/мл	10,2 (4,7; 20,9)	0 6 14 22	203,5 (93,4; 287,5) 227,5 (179,6; 355,6), p = 0,06 123,5 (112,5; 198,6), p = 0,08 178,6 (102,1; 203,2), p = 0,04	234,8 (167,7; 263,2) 221,7 (198,4; 283,6), p = 0,09 154,3 (179,2; 253,2), p = 0,07 208,3 (128,2; 243,9), p = 0,06
ИЛ-10, пг/мл	63,8 (29,1; 79,05)	0 6 14 22	393,5 (243,3; 429,4) 455,4 (179,6; 493,4), p = 0,06 421,3 (297,4; 699,4), p = 0,06 389,9 (189,8; 405,2), p = 0,08	423,8 (297,3; 582,2) 393,7 (308,2; 489,4), p = 0,08 304,9 (187,9; 393,2), p = 0,06 328,3 (283,2; 372,1), p = 0,04
Кортизол, нмоль/л	378 (150; 660)	0 6 14 22	164 (102,3; 203,3) 152,2 (143,3; 234,9), p = 0,06 373,8 (282,2; 457,3), p = 0,04 532 (489,2; 572,3), p = 0,03	448,2 (298,2; 453,9) 321,2 (278,4; 362,8), p = 0,07 353,9 (282,2; 457,3), p = 0,06 432 (321,2; 562,2), p = 0,06

Примечание. Данные представлены в виде: медиана (25-й, 75-й проценти́ль). Статистические различия в процессе лечения в каждой из групп оценивались с помощью критерия Вилкоксона (значения p представлены в таблице); n — число пациентов.

цитокинов и исследованных нами гормонов гипофиза и надпочечников [11–13]. По полученным нами данным хороший эффект от терапии исследуемым препаратом наблюдался в группе пациентов с исходно сниженной продукцией кортизола и АКГГ. Важно также отметить, что наши результаты согласуются с данными некоторых других авторов, полученными в последнее время [8]. Механизм установленного нами улучшения функционального состояния гипофизарно-надпочечниковой оси на фоне терапии инфликсимабом до настоящего времени остается до конца невыясненным, хотя имеются некоторые фундаментальные данные, свидетельствующие о том, что ФНО-альфа может угнетать конвертазы стероидных гормонов в клетках надпочечников [14–15], в связи с чем возможно, что терапия анти-ФНО-альфа препаратами способна приводить к увеличению синтеза эндогенных стероидов.

Таким образом, установленный нами факт гетерогенности иммуноэндокрин-

ного ответа на терапию инфликсимабом может быть использован для выработки индивидуального плана лечения, когда целевой группой для их применения могут стать пациенты с исходно умеренно сниженной продукцией аденокортикотропина и кортизола. Важным прикладным аспектом полученных нами данных может стать также отсутствие необходимости назначения экзогенных кортикостероидов при применении генно-инженерных антицитокиновых препаратов, хотя данное предположение нуждается в проверке в более масштабных клинических исследованиях. ■

Литература

1. Pedersen J. K., Kjaer N. K., Svendsen A. J. et al. Incidence of rheumatoid arthritis from 1995 to 2001: impact of ascertainment from multiple sources // *Rheumatol. Int.* 2009; 29: p. 411–415.
2. Фоломеева О. М., Насонов Е. Л., Андрианова И. А. Ревматоидный артрит в ревматологической практике России: тяжесть заболевания в российской популяции больных. Одномоментное (поперечное) эпи-

демиологическое исследование (Raiser) // *Научно-практическая ревматология*. 2010; 1, с. 50–60.

3. Bijlsma J. W., Straub R. H., Masi A. T. et al. Neuroendocrine immune mechanisms in rheumatic diseases // *Trends Immunol.* 2002; 23: p. 59–61.
4. Eijssbouts A. M., van den Hoogen F., Laan R. F. et al. Hypothalamic-pituitary adrenal axis activity in patients with rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2005; 23 (5): p. 658–664.
5. Cutolo M., Foppiani L., Prete C. et al. Hypothalamic-pituitary adrenocortical axis function in premenopausal women with rheumatoid arthritis not treated with glucocorticoids // *J. Rheumatol.* 1999; 26, p. 282–288.
6. Saag K. G. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 2008; 59: p. 762–784.
7. Smolen J. S., Landewe R., Breedveld F. C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs // *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69 (6): p. 964–975.
8. Straub R. H., Pongratz G., Cutolo M. Increased Cortisol Relative to Adrenocorticotrophic Hormone Predicts Improvement During Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Rheumatoid Arthritis // *Arthritis Rheum.* 2008; 58 (4): p. 976–984.
9. Arnett F. C., Edworthy S. M., Bloch D. A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 1988. 31: p. 315–324.
10. Aletaha D., Neogi T., Silman A. J. et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative // *Arthritis Rheum.* 2010; 69: p. 2569–2581.
11. Lee Y. H., Ji J. D., Bae S. C. et al. Associations between tumor necrosis factor- α (TNF- α) –308 and –238 G/A polymorphisms and shared epitope status and responsiveness to TNF- α blockers in rheumatoid arthritis: a metaanalysis update // *J. Rheumatol.* 2010; 37 (4), p. 740–746.
12. Maxwell J. R., Potter C., Hyrich K. L. Association of the tumour necrosis factor-308 variant with differential response to anti-TNF agents in the treatment of rheumatoid arthritis // *Hum. Mol. Genet.* 2008. 15; 17 (22): p. 3532–3538.
13. Quax R. A., de Man Y. A., Koper J. W. et al. Glucocorticoid receptor gene polymorphisms and disease activity during pregnancy and the postpartum period in rheumatoid arthritis // *Arthritis Res. Ther.* 2012; 14 (4): p. R183.
14. Jaattela M., Ilvesmaki V., Voutilainen R. et al. Tumor necrosis factor as a potent inhibitor of adrenocorticotropin-induced cortisol production and steroidogenic P450 enzyme gene expression in cultured human fetal adrenal cells // *Endocrinology.* 1991; 128: p. 623–629.
15. Ehrhart-Bornstein M., Hinson J. P., Bornstein S. R. et al. Intraadrenal interactions in the regulation of adrenocortical steroidogenesis // *Endocr. Rev.* 1998; 19: p. 101–143.

На правах рекламы

РЕМИКЕЙД® (инфликсимаб).

Селективный иммунодепрессант.

Регистрационный номер ЛС – П N012948/01-151111.

Инфликсимаб представляет собой химерные моноклональные антитела класса IgG1, созданные на основе генно-инженерной технологии, обладает высоким аффинитетом к фактору некроза опухоли альфа (ФНО α), который представляет собой цитокин с широким биологическим действием, является посредником воспалительного ответа и участвует в реакциях иммунной системы. **Показания к применению:** Ревматоидный артрит, болезнь Крона у взрослых, болезнь Крона у детей и подростков, язвенный колит у взрослых, язвенный колит у детей и подростков, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, псориаз. **Противопоказания:** Реакции повышенной чувствительности на инфликсимаб, другие мышечные белки, а также на любое из вспомогательных веществ препарата; тяжелый инфекционный процесс, например, сепсис, абсцесс, туберкулез, оппортунистические инфекции; сердечная недостаточность – средней или тяжелой степени (III-IV ФК по NYHA); беременность и грудное вскармливание; возраст менее 18 лет (при болезни Крона и язвенном колите – менее 6 лет). **Способ применения и дозы.** Лечение ревматоидного артрита: Первоначальная разовая доза препарата Ремикейд® составляет 3 мг/кг внутривенно, в дальнейшем при необходимости возможно увеличение дозы до 7,5 мг/кг каждые 8 недель или сокращение интервалов между введениями в дозе 3 мг/кг до 4 недель. Лечение следует проводить одновременно с применением метотрексата. Лечение тяжелой или средней степени тяжести активной болезни Крона у взрослых: первоначальная доза 5 мг/кг. У некоторых пациентов в поддерживающей фазе может потребоваться увеличение дозы до 10 мг/кг. Лечение тяжелой или средней степени тяжести активной болезни Крона у детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет включительно: первоначальная доза составляет 5 мг/кг. У некоторых пациентов в поддерживающей фазе может потребоваться увеличение дозы до 10 мг/кг. Лечение средней тяжести и тяжелого активного язвенного колита у детей и подростков от 6 до 17 лет включительно: первоначальная доза составляет 5 мг/кг. Лечение анкилозирующего спондилита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение псориатического артрита: первоначальная доза 5 мг/кг. Лечение псориаза: первоначальная доза 5 мг/кг. Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2-х часов, при лечении взрослых пациентов, которые хорошо перенесли по меньшей мере три первые 2-х часовые инфузии в поддерживающей фазе возможно сокращение продолжительности последующих инфузий до минимального 1 часового введения. Общая продолжительность лечения определяется врачом. До начала лечения больного следует обследовать на предмет выявления активного и латентного туберкулезного процесса. При подозрении на активный туберкулезный процесс, лечение следует прекратить до установления диагноза и, при необходимости, проведения соответствующего лечения. При выявлении латентного туберкулеза следует принять меры, чтобы не допустить активизации процесса, а также следует оценить соотношение польза/риск перед принятием решения о назначении Ремикейда этому больному. Введение Ремикейда должно осуществляться под наблюдением врачей-специалистов соответствующего профиля.

Особые указания: при введении может вызывать развитие аллергических реакций немедленного типа и аллергических реакций замедленного типа. Острые инфузионные реакции могут развиваться немедленно или в течение нескольких часов после введения. Для раннего выявления возможной острой реакции на введение Ремикейда больного следует тщательно наблюдать во время и в течение как минимум 1 часа после инфузии. При появлении острой инфузионной реакции введение должно быть немедленно остановлено. Оборудование и медикаменты для экстренного лечения (адреналин, антигистаминные препараты, глюкокортикостероиды, аппаратура для искусственной вентиляции легких) должны быть подготовлены заранее. **Побочные эффекты:** частые ($\geq 1\%$ и $< 10\%$): вирусные инфекции (грипп, герпес), реакции по типу сывороточной болезни, головная боль, вертиго, головокружение, «приливы», инфекции верхних и нижних дыхательных путей, синусит, одышка, боль в животе, диарея, тошнота, диспепсия, повышение печеночных трансаминаз, крапивница, сыпь, зуд, повышенная потливость, сухость кожи, инфузионные реакции, боль в груди, повышенная утомляемость, лихорадка. Нечастые ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$): сепсис, туберкулез, абсцесс, бактериальная инфекция, грибковая инфекция (в особенности кандидоз), целлюлит; нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия, лимфопения, лимфаденопатия, лимфоцитоз; анафилактические реакции, аллергические реакции со стороны дыхательного тракта, образование аутоантител, изменение факторов комплемента, реакция по типу волчанки; депрессия, амнезия, беспокойство, спутанность сознания, бессонница, сонливость, апатия; заболевания ЦНС (рассеянный склероз, ретробульбарный неврит); эндофтальмит, кератит, конъюнктивит, периорбитальный отек, мейбомит, кератоконъюнктивит; нарастающая сердечная недостаточность, аритмия, обморок, брадикардия, цианоз, сердцебиение; нарушение периферического кровообращения, гипертензия, тромбофлебит, экхимоз/гематома, петехии, спазм сосудов, сильные «приливы»; отек легких, бронхоспазм, плеврит, носовое кровотечение; дивертикулит, желудочно-пищеводный рефлюкс, запор, хейлит; холецистит, нарушение функции печени; буллезная сыпь, фурункулез, грибковый дерматит, онихомикоз, экзема, себорея, розовые угри, бородавки, гиперкератоз, алопеция, пигментация кожи; пиелонефрит, инфекция мочевыводящих путей; замедленное заживление ран, озноб, реакции в месте инъекции, в т.ч. отек, боль; образование аутоантител, нарушение выработки факторов комплемента. Редкие ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$): лимфома, менингит, тахикардия, циркуляторная недостаточность, плевральный выпот, перфорация кишечника, желудочно-кишечное кровотечение, стеноз кишечника, гепатит, образование гранулематозных очагов. Очень редкие ($< 0,01\%$, в том числе единичные): оппортунистические инфекции, гепатолиенальная Т-клеточная лимфома, неходжкинская лимфома и болезнь Ходжкина, гемолитическая анемия, идиопатическая и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, панцистит; анафилактический шок, сывороточная болезнь, васкулит, реакции по типу саркоидоза; синдром Гийена-Барре, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия и мультифокальная моторная нейропатия, неврит зрительного нерва, поперечный миелит, эпилептические припадки, нейропатии, гипестезии, парестезии, чувство онемения или покалывания; сердечная недостаточность, перикардиальный выпот; интерстициальная болезнь легких; панкреатит, печеночная недостаточность, аутоиммунный гепатит, желтуха; токсическая эпидермальная некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, псориаз, мультиформная эритема, переходящее экзентезное сыпь, ишемия миокарда/инфаркт миокарда. **Хранение и транспортировка.** В недоступном для детей месте, при температуре от 2 до 8 °C, не замораживая. Неиспользованная часть инфузионного раствора подлежит уничтожению. Транспортировать при такой же температуре (допускается транспортирование при температуре до 25°C в течение не более 48 часов). **Срок годности – 3 года.** Не использовать по истечении срока годности! Условия отпуска – по рецепту.

Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

За дополнительной информацией обращайтесь:

ООО «МСД Фармасьютикалс»

Россия, 115093, Москва, ул. Павловская, 7

Тел.: +7 (495) 916-71-00,

факс: +7 (495) 916-70-94

www.merck.com

RHEU-1071604-0000 02.2013

«Золотой стандарт» в лечении ювенильного идиопатического артрита

Ф. В. Рохлина

Г. А. Новик, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО СПбГМУ им. МЗ РФ, Санкт-Петербург

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, метотрексат, лечение, дети, ревматология, площадь поверхности тела.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) это наиболее распространенное ревматическое заболевание среди детей. В классификации Международной лиги ревматологических ассоциаций (League of Associations for Rheumatology, ILAR) (Durban, 1997 г.) выделяют следующие типы артрита. Системный вариант — это артрит, сопровождающийся лихорадкой в сочетании с летучей эритематозной сыпью, и/или серозитом, и/или генерализованной лимфаденопатией, и/или гепатомегалией, и/или спленомегалией. Олигоартикулярный вариант — это артрит с поражением от 1 до 4 суставов в течение первых 6 месяцев болезни, эта форма артрита является типичной для детей и не наблюдается у взрослых. Выделяется два подтипа олигоартрита: персистирующий олигоартрит — поражается от 1 до 4 суставов за весь период болезни и прогрессирующий олигоартрит — поражается 5 суставов и более после 6 месяцев болезни. Полиартикулярный вариант (негативный/позитивный по ревматоидному фактору) — это артрит с поражением 5 суставов или более в течение первых 6 месяцев болезни, ревматоидный фактор отрицательный/положительный соответственно. Псориатический артрит — поражение, проявляющееся артритом и псориазом или артритом и двумя из следующих симптомов: дактилитом/изменением ногтей/семейным псориазом, подтвержденным дерматологом у лиц 1-й степени родства. Энтезитный артрит — основными клиническими проявлениями являются артрит и энтезит или артрит, либо энтезит с двумя из следующих признаков: чувствитель-

ность сакроилеальных сочленений и/или боль в спине (воспаление)/обнаружение HLA-B27 в крови/семейный анамнез (HLA-B27-ассоциированные болезни у лиц 1-й или 2-й степени родства). Другие артриты — это артриты, причина возникновения которых неизвестна, персистирующие в течение 6 недель, не укладывающиеся в характеристику какой-либо категории или отвечающие критериям более чем одной категории. Группа неопределенных артритов включает пациентов, которые не удовлетворяют критериям включения в любую из категорий или которые отвечают критериям более чем одной категории [1].

У больных ЮИА часто встречается устойчивость к терапии различными препаратами, в том числе нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), а также к внутрисуставным инъекциям и физиотерапии [2]. Для лечения ЮИА используется несколько групп препаратов: НПВС, глюкокортикоиды (ГК), иммуносупрессивные препараты и биологически-активные вещества, полученные генно-инженерным путем. Применение НПВС и ГК оказывает обезболивающий и противовоспалительный эффекты, но не способствует предотвращению деструкции суставов и инвалидизации больных.

Известно, что иммуносупрессивная и биологическая терапии зачастую приостанавливают развитие системных проявлений и прогрессирование деструкции суставов. Иммуносупрессивная терапия должна быть дифференцированной, длительной и непрерывной, начинаться сразу после верификации диагноза в течение первых 3–6 месяцев болезни [3].

«Золотым стандартом» в терапии ЮИА можно считать метотрексат (MTX) [2] — цитостатический

препарат из группы антиметаболитов, антагонистов фолиевой кислоты.

MTX оказывает выраженное иммуносупрессивное действие даже в относительно низких дозах, не характеризующихся заметной гематологической токсичностью. Несмотря на это, при приеме MTX рекомендовано проводить клиничко-лабораторный мониторинг, который необходим для предупреждения побочных эффектов [4]. По данным различных авторов около 70% пациентов, получающих терапию MTX, входят в ремиссию по заболеванию.

В 1988 г. MTX был разрешен Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drugs Administration of the United States, FDA) для лечения ревматоидного артрита [4]. В настоящее время MTX является основным препаратом в лечении ЮИА [2]. Популярные терапевтические рекомендации по назначению MTX основаны на рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в 1992 г. В ходе исследования сравнивались группы пациентов с устойчивым к терапии артритом: получающие низкую дозу MTX (10 мг/м²/нед), получающие очень низкую дозу MTX (5 мг/м²/нед) и получающие плацебо. Результатом исследования стало повышение дозы MTX у «плохоотвечающих» на терапию пациентов, так как уже появился длительный опыт применения MTX. Отчеты еще одного исследования поддерживают использование высоких доз MTX (25–30 мг/м² или 0,8–1 мг/кг) у пациентов ЮИА, не отвечающих на стандартную дозу (10–15 мг/м² или 0,3–0,5 мг/кг) [5]. Однако только одно исследование применения MTX у детей сравнило эффективность высоких доз (30 мг/м²) MTX со средней дозой

ПОРАЖЕНИЕ 4 СУСТАВОВ ИЛИ МЕНЬШЕ	ПОРАЖЕНИЕ 5 СУСТАВОВ И БОЛЕЕ	СИСТЕМНЫЙ АРТРИТ С АКТИВНЫМИ СИСТЕМНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ	СИСТЕМНЫЙ АРТРИТ С АКТИВНЫМ СУСТАВНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ
НПВС	MTX НПВС + ГК (локально, при необходимости)	НПВС + ГК (системно)	MTX НПВС + ГК (локально, при необходимости)
ГК (локально)	Ингибитор ФНО- альфа		
MTX	Другой ингибитор ФНО-альфа или абатацепт		Блокатор ФНО- альфа или ингибитор ИЛ-1
Анти-ФНО-альфа			

Рис. 1. Схема терапии ЮИА, рекомендованная Американской коллегией ревматологии [8]

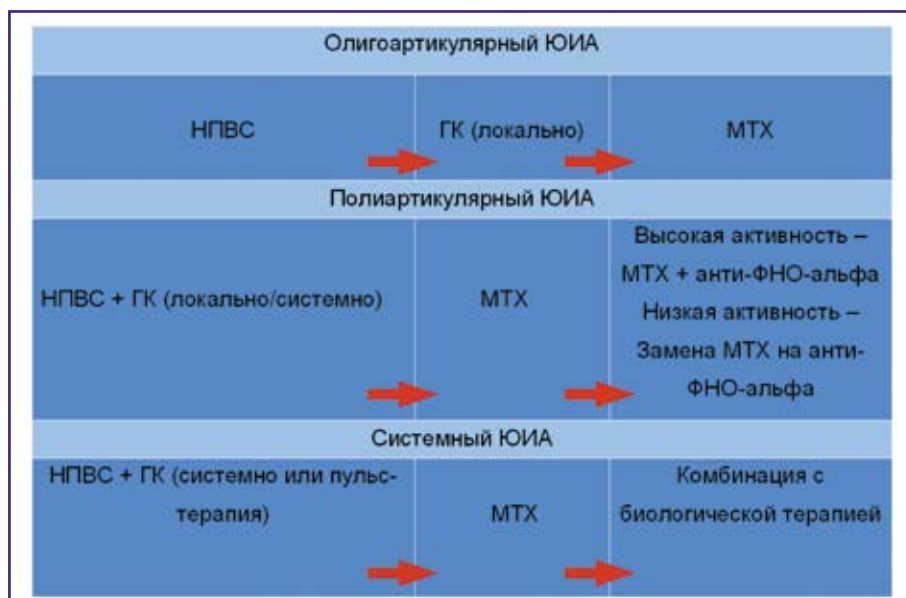


Рис. 2. Схемы терапии ЮИА [9]

MTX (15 мг/м²) [6]. Никакой разницы в эффективности и токсичности терапии замечено не было. Более того, это исследование включило только детей с ЮИА, которые до исследования уже имели опыт терапии стандартной дозой MTX без эффекта. Современные тенденции раннего и агрессивного лечения артритов сопровождаются практическим использованием высоких начальных доз MTX как попыткой предотвратить поздние осложнения и нетрудоспособность, несмотря на отсутствие объективных клинических исследований, сравнивающих

токсичность и эффективность при начальной высокой дозе и стандартной дозе MTX для поддержки такой практики. По этой причине ученые не могут прийти к единому мнению, с какой дозы стоит начинать терапию MTX у детей с ЮИА [7].

Ретроспективные данные о терапии метотрексатом у детей и подростков впервые были опубликованы в 1986 г. В метаанализе Giannini и соавт. сравнили MTX (5–10 мг/м²/нед) с пеницилламином, гидроксихлорокином и ауранофином. Только при применении MTX в дозе 10 мг/м²/нед была отмечена

положительная динамика по сравнению с плацебо. Эффективность терапии MTX у детей была оценена в контролируемом исследовании, которое показало, что MTX несколько эффективнее лефлуномида. В ходе исследования дети, в том числе подростки, в возрасте 3–17 лет, получали лефлуномид или MTX в течение 16 недель. Группа, получающая MTX, дала лучший ответ на терапию [2].

В 2011 г. Американской коллегией ревматологии (American College of Rheumatology, ACR) были выпущены рекомендации по лечению ювенильного идиопатического артрита. Авторами были рассмотрены 4 схемы терапии [8].

Первая схема относится к больным с поражением до 4 суставов. При отсутствии высокой активности рекомендуется начинать с монотерапии НПВС, в случае неэффективности и прогрессирования рекомендовано переходить к внутрисуставному введению ГК, в дальнейшем предусматривалось назначение MTX. MTX может быть заменен на сульфасалазин, у больных с энтезитассоциированной формой ЮИА. В случае высокой активности или быстрого прогрессирования рекомендовано начинать с внутрисуставных введений ГК или назначения в/м MTX. При неэффективности этих схем или прогрессирования заболевания назначаются блокаторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа).

Вторая схема предназначена для больных с поражением 5 суставов и более, таким пациентам рекомендовано назначение MTX (или лефлуномида), а также возможно назначение НПВС и ГК (локально). Через 3–6 месяцев при отсутствии положительной динамики или сохранении активности рекомендуется назначать ингибиторы ФНО-альфа. В случае, если в течение 4 месяцев положительная динамика не получена, авторы предлагают назначение другого препарата анти-ФНО-альфа или абатацепта.

Для лечения детей с системным вариантом ЮИА используются две вышеописанные схемы. Третья схема предусматривает терапию пациентов с активными системными проявлениями, таким детям рекомендовано назначение системных ГК, в случае невысокой активности можно начинать с курса НПВС. В дальнейшем рекомендован переход на ингибитор интерлейкина-1 (ИЛ-1) (анакинру). В тяжелых случаях заболевания ингибитор

Таблица 1

Расчет площади поверхности тела, м²

Рост, см Вес, кг	80	85	90	95	100	105	110	115	120	125	130	135	140	145	150	155	160	165	170	175	180
10	0,47	0,49	0,50	0,51	0,53	0,54	0,55	0,57	0,58	0,59	0,60	0,61	0,62	0,63	0,65	0,66	0,67	0,68	0,69	0,70	0,71
12	0,52	0,53	0,55	0,56	0,58	0,59	0,61	0,62	0,63	0,65	0,66	0,67	0,68	0,70	0,71	0,72	0,73	0,74	0,75	0,76	0,77
14	0,56	0,57	0,59	0,61	0,62	0,64	0,65	0,67	0,68	0,70	0,71	0,72	0,74	0,75	0,76	0,78	0,79	0,80	0,81	0,82	0,84
16	0,60	0,61	0,63	0,65	0,67	0,68	0,70	0,71	0,73	0,75	0,76	0,77	0,79	0,80	0,82	0,83	0,84	0,86	0,87	0,88	0,89
18	0,63	0,65	0,67	0,69	0,71	0,72	0,74	0,76	0,77	0,79	0,81	0,82	0,84	0,85	0,87	0,88	0,89	0,91	0,92	0,94	0,95
20	0,67	0,69	0,71	0,73	0,75	0,76	0,78	0,80	0,82	0,83	0,85	0,87	0,88	0,90	0,91	0,93	0,94	0,96	0,97	0,99	1,00
22	0,70	0,72	0,74	0,76	0,78	0,80	0,82	0,84	0,86	0,87	0,89	0,91	0,92	0,94	0,96	0,97	0,99	1,00	1,02	1,03	1,05
24	0,73	0,75	0,77	0,80	0,82	0,84	0,86	0,88	0,89	0,91	0,93	0,95	0,97	0,98	1,00	1,02	1,03	1,05	1,06	1,08	1,10
26	0,76	0,78	0,81	0,83	0,85	0,87	0,89	0,91	0,93	0,95	0,97	0,99	1,01	1,02	1,04	1,06	1,07	1,09	1,11	1,12	1,14
28	0,79	0,81	0,84	0,86	0,88	0,90	0,92	0,95	0,97	0,99	1,01	1,02	1,04	1,06	1,08	1,10	1,12	1,13	1,15	1,17	1,18
30	0,82	0,84	0,87	0,89	0,91	0,94	0,96	0,98	1,00	1,02	1,04	1,06	1,08	1,10	1,12	1,14	1,15	1,17	1,19	1,21	1,22
32	0,84	0,87	0,89	0,92	0,94	0,97	0,99	1,01	1,03	1,05	1,07	1,10	1,12	1,14	1,15	1,17	1,19	1,21	1,23	1,25	1,26
34	0,87	0,90	0,92	0,95	0,97	1,00	1,02	1,04	1,06	1,09	1,11	1,13	1,15	1,17	1,19	1,21	1,23	1,25	1,27	1,29	1,30
36	0,89	0,92	0,95	0,97	1,00	1,02	1,05	1,07	1,10	1,12	1,14	1,16	1,18	1,20	1,22	1,24	1,26	1,28	1,30	1,32	1,34
38	0,92	0,95	0,97	1,00	1,03	1,05	1,08	1,10	1,13	1,15	1,17	1,19	1,22	1,24	1,26	1,28	1,30	1,32	1,34	1,36	1,38
40	0,94	0,97	1,00	1,03	1,05	1,08	1,11	1,13	1,15	1,18	1,20	1,22	1,25	1,27	1,29	1,31	1,33	1,35	1,37	1,39	1,41
42	0,97	1,00	1,02	1,05	1,08	1,11	1,13	1,16	1,18	1,21	1,23	1,25	1,28	1,30	1,32	1,34	1,37	1,39	1,41	1,43	1,45
44	0,99	1,02	1,05	1,08	1,11	1,13	1,16	1,19	1,21	1,24	1,26	1,28	1,31	1,33	1,35	1,38	1,40	1,42	1,44	1,46	1,48
46	1,01	1,04	1,07	1,10	1,13	1,16	1,19	1,21	1,24	1,26	1,29	1,31	1,34	1,36	1,38	1,41	1,43	1,45	1,47	1,50	1,52
48	1,03	1,06	1,10	1,13	1,15	1,18	1,21	1,24	1,26	1,29	1,32	1,34	1,37	1,39	1,41	1,44	1,46	1,48	1,51	1,53	1,55
50	1,05	1,09	1,12	1,15	1,18	1,21	1,24	1,26	1,29	1,32	1,34	1,37	1,39	1,42	1,44	1,47	1,49	1,51	1,54	1,56	1,58
52	1,07	1,11	1,14	1,17	1,20	1,23	1,26	1,29	1,32	1,34	1,37	1,40	1,42	1,45	1,47	1,50	1,52	1,54	1,57	1,59	1,61
54	1,10	1,13	1,16	1,19	1,22	1,25	1,28	1,31	1,34	1,37	1,40	1,42	1,45	1,47	1,50	1,52	1,55	1,57	1,60	1,62	1,64
56	1,12	1,15	1,18	1,22	1,25	1,28	1,31	1,34	1,37	1,39	1,42	1,45	1,48	1,50	1,53	1,55	1,58	1,60	1,63	1,65	1,67
58	1,14	1,17	1,20	1,24	1,27	1,30	1,33	1,36	1,39	1,42	1,45	1,47	1,50	1,53	1,55	1,58	1,61	1,63	1,65	1,68	1,70
60	1,15	1,19	1,22	1,26	1,29	1,32	1,35	1,38	1,41	1,44	1,47	1,50	1,53	1,55	1,58	1,61	1,63	1,66	1,68	1,71	1,73
62	1,17	1,21	1,24	1,28	1,31	1,34	1,38	1,41	1,44	1,47	1,50	1,52	1,55	1,58	1,61	1,63	1,66	1,69	1,71	1,74	1,76
64	1,19	1,23	1,26	1,30	1,33	1,37	1,40	1,43	1,46	1,49	1,52	1,55	1,58	1,61	1,63	1,66	1,69	1,71	1,74	1,76	1,79
66	1,21	1,25	1,28	1,32	1,35	1,39	1,42	1,45	1,48	1,51	1,54	1,57	1,60	1,63	1,66	1,69	1,71	1,74	1,77	1,79	1,82
68	1,23	1,27	1,30	1,34	1,37	1,41	1,44	1,47	1,51	1,54	1,57	1,60	1,63	1,65	1,68	1,71	1,74	1,77	1,79	1,82	1,84
70	1,25	1,29	1,32	1,36	1,39	1,43	1,46	1,50	1,53	1,56	1,59	1,62	1,65	1,68	1,71	1,74	1,77	1,79	1,82	1,84	1,87
72	1,26	1,30	1,34	1,38	1,41	1,45	1,48	1,52	1,55	1,58	1,61	1,64	1,67	1,70	1,73	1,76	1,79	1,82	1,84	1,87	1,90
74	1,28	1,32	1,36	1,40	1,43	1,47	1,50	1,54	1,57	1,60	1,63	1,67	1,70	1,73	1,76	1,78	1,81	1,84	1,87	1,90	1,92
76	1,30	1,34	1,38	1,42	1,45	1,49	1,52	1,56	1,59	1,62	1,66	1,69	1,72	1,75	1,78	1,81	1,84	1,87	1,89	1,92	1,95
78	1,32	1,36	1,40	1,43	1,47	1,51	1,54	1,58	1,61	1,65	1,68	1,71	1,74	1,77	1,80	1,83	1,86	1,89	1,92	1,95	1,97
80	1,33	1,37	1,41	1,45	1,49	1,53	1,56	1,60	1,63	1,67	1,70	1,73	1,76	1,80	1,83	1,86	1,89	1,91	1,94	1,97	2,00

ИЛ-1 предлагается как препарат выбора для начального лечения. В четвертой схеме описывается терапия пациентов с системным ЮИА, в настоящий момент имеющих активный артрит. Таким больным рекомендовано начинать терапию с МТХ в сочетании с НПВС и ГК (локально), затем через 3 месяца решать вопрос о назначении блокаторов ФНО-альфа или ингибитора ИЛ-1 (рис. 1).

По рекомендациям Американской коллегии ревматологии по лечению ЮИА 2011 г., больным, получающим терапию МТХ, необходимо проводить клинический анализ крови, определять уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) и креатинина в сыворотке крови перед назначением терапии, а также через 1 месяц после первого введения препарата. При повышении дозы МТХ необходимо контролировать показатели крови через 1–2 месяца после изменения дозировки. При нормальном течении заболевания и стабильной дозе МТХ рекомендовано повторять анализ крови 1 раз в 3–4 месяца [8].

В 2012 г. в журнале «Клиническая иммунология» были опубликованы немецкие рекомендации по лечению ЮИА [9]. При олигоартрикулярном варианте рекомендовано начинать терапию с НПВС, затем применяться внутрисуставные введения ГК, при неэффективности такой терапии назначается МТХ. Пациентам с полиартрикулярной формой ЮИА в дебюте, кроме НПВС, рекомендовано назначать ГК как локально, так и системно. На втором этапе назначается МТХ. При сохранении активности добавляется терапия анти-ФНО-альфа, а при невысокой активности и недостаточном эффекте МТХ рекомендуется



Рис. 3. Группы детей с ЮИА согласно международной классификации

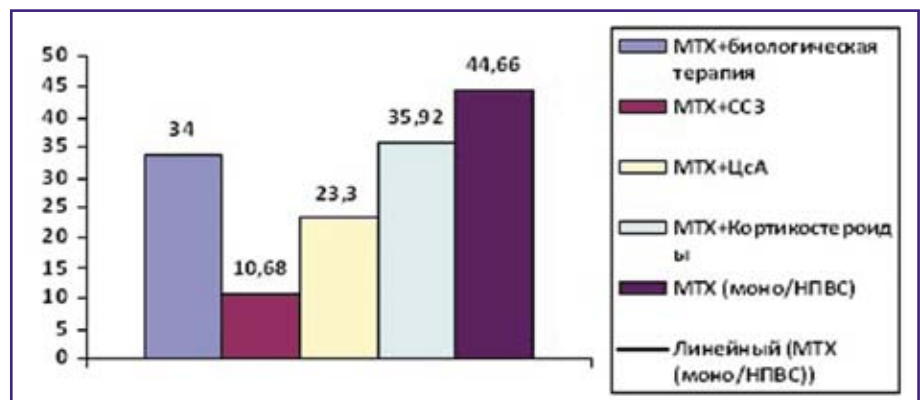


Рис. 4. Препараты, используемые для терапии ЮИА (МТХ — метотрексат, ССЗ — сульфасалазин, ЦсА — циклоспорин А, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства)

Таблица 2

Концентрация МТХ в сыворотке крови у больных ЮИА

Показатель	Активная болезнь	Неактивная болезнь	Достоверность
Концентрация МТХ, ммоль/л	1,82 ± 0,13	1,86 ± 0,13	P > 0,05

заменить его на препараты анти-ФНО-альфа. У больных с системным вариантом ЮИА, кроме НПВС, в дебюте назначаются ГК в виде пульс-терапии, на следующем этапе назначается МТХ, который в дальнейшем рекомендовано

комбинировать с биологической терапией (рис. 2).

Ruperto и соавт. [10] провели исследование по применению более высоких доз для парентерального введения метотрексата (средняя

Реклама

Уважаемые читатели!

Журнал «Лечащий Врач» приглашает вас на свой стенд на XX Российском Национальном конгрессе «Человек и лекарство»*!

Нам 15 лет- Вам 15% в подарок

Мы дарим 15% от стоимости годовой подписки «Лечащий Врач».

*стенд расположен на антресоли 1-го учебного корпуса РАГС

доза 15 мг/м²/нед и высокая доза 30 мг/м²/нед). Результатом исследования стало, что больные, получившие высокие (30 мг/м²/нед) дозы МТХ, не дали большего терапевтического ответа, чем те пациенты, кто получил в средней дозе по 15 мг/м².

Для корректного назначения МТХ необходимо рассчитать площадь поверхности тела (ППТ), для этого можно использовать формулу — ППТ = (рост × вес/3600), где ППТ — это площадь поверхности тела (м²), рост — рост (см), вес — масса тела (кг), кроме того, для определения ППТ можно использовать специальные таблицы (табл. 1).

Для достижения лучшего эффекта от терапии метотрексатом рекомендуется комбинирование с НПВС, а также с биологическими препаратами [2]. В 2011 г. в Финляндии К. J. Aaltonen и соавт. было проведено большое исследование по применению анти-ФНО-препаратов у детей с различными формами ЮИА. Результатом этого исследования стал вывод, что при комбинации препаратов анти-ФНО с МТХ эффективность значительно выше, чем после применения этих препаратов по отдельности [11].

В клинических рекомендациях для педиатров по детской ревматологии под редакцией А. А. Баранова и Е. И. Алексеевой изложены общепринятые схемы лечения ювенильного артрита и дозирования основных препаратов. Согласно этим рекомендациям у больных с олигоартритом МТХ применяется в дозе 10–15 мг/м²/нед, при полиартритическом варианте в дозе 15–25 мг/м²/нед, а при системном варианте рекомендовано назначать МТХ в дозе 20–25 мг/м²/нед (в случае неэффективности у больных с системным артритом назначается пульс-терапия с МТХ в дозе 50 мг/м²/нед, в течение 8 недель) [12].

Нами было проведено исследование, целью которого стала попытка определения эффективной концентрации МТХ в сыворотке крови у больных с ЮИА.

Было обследовано 103 ребенка больных ЮИА, среди которых — 65 (63,11%) девочек и 38 (36,89%) мальчиков с различными формами ювенильного идиопатического артрита. Детей с полиартритом — 46 (44,66%), с олигоартритической формой ЮИА — 25 детей (24,27%), системный вариант артрита диагностирован у 14 детей (13,59%), энтезитоассоциированный артрит встречался у 18 больных (17,48%) (рис. 3).

Все дети, включенные в исследование, получали базисную терапию метотрексатом в дозе 15 мг/м² в течение трех месяцев и более. У 35 пациентов (34%) к терапии МТХ добавлена биологически активная терапия (тоцилизумб, этанерцепт, инфликсимаб, голимумаб, абатацепт), 11 пациентов (10,68%) получают в дополнение к терапии МТХ сульфасалазин (ССЗ), 24 ребенка (23,3%) — циклоспорин А (ЦсА), 37 детей (35,92%) — получают преднизолон или метилпреднизолон (в таблетках или в виде пульс-терапии). Обращает внимание, что у 46 (44,66%) пациентов наблюдается положительный эффект от монотерапии МТХ, не требующий назначения дополнительных препаратов (рис. 4).

С. А. Wallace и соавт. разработали критерии «неактивной» болезни. «Неактивная» болезнь — это отсутствие суставов с активным артритом, отсутствие лихорадки, сыпи, серозита, спленомегалии или генерализованной лимфоаденопатии, связанной с ЮИА, отсутствие обострения увеита, нормальные значения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) или уровня С-реактивного белка и объективный осмотр, подтверждающий отсутствие активной болезни [13]. Все больные были разделены нами на две группы: с активной и неактивной болезнью. Концентрация МТХ в сыворотке крови в этих группах никак не отличалась (табл. 2).

По полученным нами данным, концентрация МТХ в сыворотке крови находилась в диапазоне от 0,76 ммоль/л до 3,96 ммоль/л. Достоверных различий в зависимости от активности заболевания, вида артрита, длительности терапии МТХ получено не было. Таким образом, определение концентрации МТХ в сыворотке крови у больных ЮИА не позволяет прогнозировать эффективность проводимой терапии.

МТХ обладает хорошим профилем безопасности. Для снижения риска развития побочных эффектов больным назначают фолиевую кислоту (в дозе 1–5 мг) в те дни, когда МТХ не используется, так как при одновременном приеме фолиевая кислота может снижать эффективность МТХ [12]. Важной особенностью применения этого препарата является использование 1 раз в неделю.

Использование цитостатической терапии (МТХ) является препаратом выбора во всех странах при терапии различных форм ЮИА и является

«золотым стандартом» лечения пациентов с этим заболеванием. ■

Литература

1. Ravelli A., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis // Lancet. 2007. 369, 767–778.
2. Niehues T., Lankisch P. Recommendations for the Use of Methotrexate in Juvenile Idiopathic Arthritis // Pediatric Drugs. 2006. P. 347–356.
3. Алексеева Е. И., Бзарова Т. М. Ювенильный артрит: возможности медикаментозного и немедикаментозного лечения на современном этапе // Лечащий Врач. 2011. № 8.
4. Khan Z. A., Tripathi R., Mishra B. Methotrexate: a detailed review on drug delivery and clinical aspects // Expert Opin. Drug Deliv. 2012. Vol. 9 (2). P. 151–169.
5. Wallace C. A., Sherry D. D. Preliminary report of higher dose methotrexate treatment in juvenile rheumatoid arthritis // J Rheumatol. 1992. Vol. 19. P. 1604–1607.
6. Ruperto N., Murray K. J., Gerloni V. et al. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate // Arthritis Rheum. 2004. Vol. 50. P. 2191–2201.
7. Becker M. L., Rose C., Cron R. et al. Effectiveness and Toxicity of Methotrexate in Juvenile Idiopathic Arthritis: Comparison of 2 Initial Dosing Regimens // J Rheumatol. 2010. P. 870–875.
8. Beukelman T., Patkar N., Saag K. et al. 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features // Arthritis Care & Research. 2011. P. 465–482.
9. Dueckers G., Guellac N., Arbogast M. Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis // Clinical Immunology. 2012. 142. P. 176–193.
10. Kahn P. Juvenile Idiopathic Arthritis Current and Future Therapies // Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases. 2009, 67 (3). P. 291–302.
11. Aaltonen K., Virkki L., Malmivaara A. et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Existing TNF Blocking Agents in Treatment of Rheumatoid Arthritis // Plos ONE. 2012. Vol. 7, Issue 1. P. 1–14.
12. Клинические рекомендации для педиатров: детская ревматология. Лекарственные средства, применяемые для лечения ревматических болезней у детей. Баранов А. А., Алексеева Е. И. 2011, с. 206–207.
13. Wallace C. A. Current management of juvenile idiopathic arthritis // Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2006. P. 279–300.

Подходы к лечению боли в спине

Г. Р. Имамединова, кандидат медицинских наук

Н. В. Чичасова, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: заболевания позвоночника, дорсалгии, анкилозирующий спондилит, спондилоартроз, остеохондроз, асептическое неvroгенное воспаление, мышечный спазм, боль, нестероидные противовоспалительные препараты, миорелаксанты.

В последние годы наблюдается значительный рост количества больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, часто приводящими к инвалидизации пациентов (рис. 1). По данным Всемирной Организации Здравоохранения, более 4% населения планеты страдает различными заболеваниями суставов и позвоночника, а боль, связанная с поражением компонентов опорно-двигательного аппарата, встречается хотя бы раз у 20–45% людей во всем мире [1]. Особое место в структуре заболеваний опорно-двигательного аппарата занимает поражение позвоночника, вызывающее развитие болей в спине (дорсалгии). Дорсалгии являются одной из наиболее частых причин обращения больных к врачу, занимая пятое место среди всех обращений [2, 3]. Дорсалгии являются чрезвычайно актуальной проблемой современной медицины. Это вызвано их широкой распространенностью в популяции, частым поражением лиц молодого трудоспособного возраста, что обуславливает и социально-экономическую значимость данной проблемы. Так, эпизоды болей в спине ежегодно развиваются у половины трудоспособного населения, чаще всего возникая у лиц в возрасте от 20 до 50 лет. По данным эпидемиологических исследований, у 63,5% людей дорсалгии возникают в возрасте 35–45 лет, а по частоте развития временной нетрудоспособности занимают третье место после заболеваний органов дыхания и кровообращения [4], составляя примерно 25% от общих потерь рабочего времени [3].

Наиболее часто в клинической практике встречаются рефлекторные болевые синдромы (около 85% больных с болями в спине) [5]. Среди ревматологических

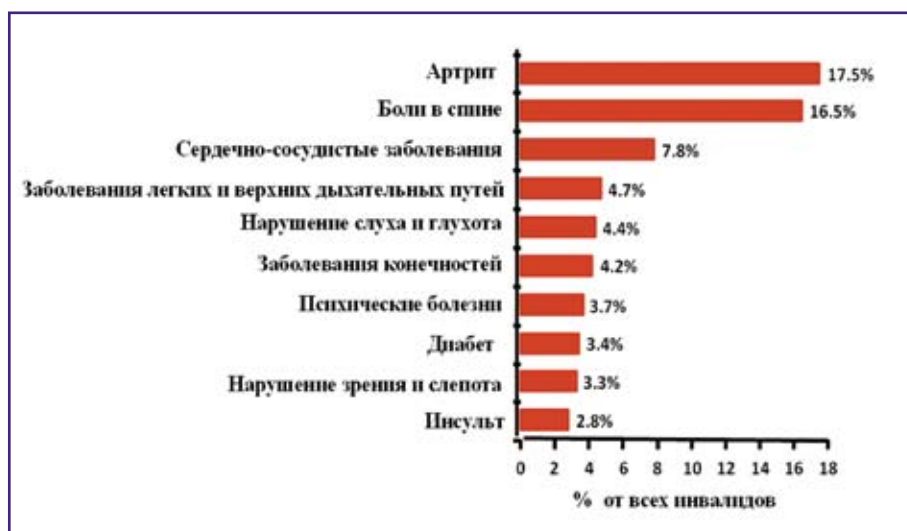


Рис. 1. Частота развития поражения опорно-двигательного аппарата

заболеваний дорсалгии чаще всего возникают при воспалительных (серонегативных) спондилоартропатиях, в частности при анкилозирующем спондилите (АС) и дегенеративных заболеваниях позвоночника (спондилоартроз, остеохондроз) [6].

Основными механизмами развития дорсалгий при этих заболеваниях являются воспаление и мышечный спазм.

Известно, что дегенеративные изменения в тканях позвоночно-двигательных сегментов приводят к развитию «невrogenного» асептического воспаления, которое является одним из механизмов развития боли. Другой механизм связан с раздражением нервных окончаний — ноцицепторов, локализованных в капсулах дугоотростчатых суставов и прилегающих структурах позвоночно-двигательного сегмента в ответ на патологические изменения в них, что приводит к возникновению мышечного спазма [7].

В группе воспалительных спондилоартропатий наиболее значимым в отношении поражения позвоночника является АС. Одним из симптомов этого заболевания является боль, в основе

которой лежат воспалительный процесс и рефлекторный спазм паравертебральных мышц [8]. Имеются данные о том, что наличие воспалительного процесса в позвоночнике при АС вызывает рефлекторное напряжение мышц спины, что в свою очередь приводит к деформации позвоночника, изменению осанки и нарушению функции. При этом ограничение подвижности и деформация поддерживаются не только структурными изменениями в суставах и связках позвоночника, но и гипертонусом мышц. Повышение мышечного тонуса рассматривают как один из факторов неблагоприятного прогноза АС [9].

Как правило, мышечный спазм является физиологическим ответом на боль, что способствует иммобилизации пораженного сегмента позвоночника и созданию мышечного корсета. Однако сам мышечный спазм приводит к усилению стимуляции болевых рецепторов, что ведет к усугублению боли и формированию так называемого «порочного круга». В. А. Парфенов приводит схему роли мышечного спазма при болях в спине (рис. 2) [10].



Рис. 2. Мышечный спазм при болях в спине

Согласно современным представлениям, регуляция мышечного тонуса осуществляется под влиянием центральной и периферической импульсации альфамотонейронов спинного мозга. Эти мотонейроны расположены в задних рогах спинного мозга, осуществляют иннервацию мышечных волокон. Специфическая болевая импульсация поступает через задние корешки в нейроны задних рогов спинного мозга, откуда она по ноцицептивным путям достигает центральной нервной системы. Одновременно происходит активация альфа- и гамматонейронов передних рогов спинного мозга, что усиливает спастическое сокращение мышцы, иннервируемой данным сегментом спинного мозга. С другой стороны, мышечный спазм усиливает стимуляцию ноцицепторов мышцы. В спазмированных мышцах развивается локальная ишемия, что усиливает активацию ноцицепторов мышцы. Таким образом, спазмированная мышца становится источником дополнительной ноцицептивной импульсации, которая поступает в клетки задних рогов спинного мозга. Усиленный поток болевой импульсации увеличивает активность передних мотонейронов, что ведет к еще большему спазму мышцы. Так формируется замкнутый «порочный круг»: спазм—боль—спазм, что представлено на рис. 3 [11, 12]. Таким образом, в развитии боли и функциональных нарушений при заболеваниях позвоночника существенную роль играет мышечный спазм [11].

Не вызывает сомнений, что наличие различных механизмов развития дорсалгий определяет использование комплексного фармакологического подхода к лечению. Он основан на устранении боли в соответствии с наличием асептического неврогенного воспаления, сопровождающего дегенеративные процессы в структурах позвоночника, и хронического воспалительного процесса при серонегативных спондилоартропатиях. Учитывая формирование защитного напряжения мышц спины в ответ на боль, не менее важным компонентом лечения является купирование мышечного спазма [12, 13]. Таким образом, расширение представлений о генезе боли

обуславливает новые подходы к проводимой терапии. Медикаментозная терапия включает использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и вспомогательных анальгетических средств (миорелаксанты) [14].

Основными лекарственными препаратами, используемыми при развитии боли и воспаления, являются НПВП, подавляющие синтез простагландинов. Простагландины ответственны за развитие локального отека, повышение проницаемости сосудов, нарушения микроциркуляции, хемотаксиса клеток воспалительного ответа и т. д. и непосредственно влияют на процесс возникновения и передачи болевого импульса, вызывая повышение чувствительности периферических ноцицепторов и афферентных нейронов задних рогов спинного мозга (рис. 4) [15]. НПВП являются основными препаратами для лечения дорсалгий различного генеза. Однако неселективные НПВП приводят к развитию побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы, почек, печени, а селективные НПВП, имеющие хорошую переносимость, могут обладать недостаточной эффективностью при воспалительных спондилоартропатиях.

Дополнительными фармакологическими препаратами для лечения дорсалгий являются центральные миорелаксанты. Эти препараты устраняют или уменьшают выраженность мышечного спазма как одного из важных компонентов боли. Применение миорелаксантов способствует уменьшению боли, увеличению объема движений, предотвращению образования контрактур, улучшению функциональной способности опорно-двигательного аппарата.

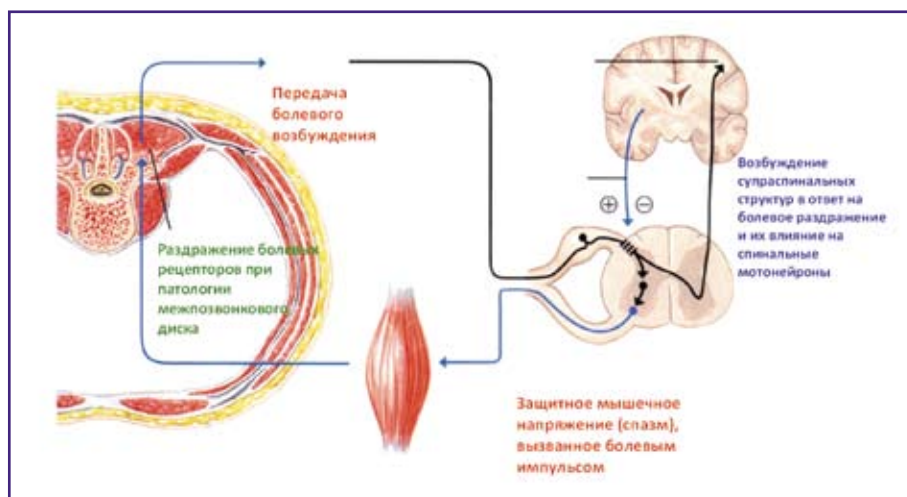


Рис. 3. Механизм развития «порочного круга»

Важным аспектом использования миорелаксантов является то, что уменьшение мышечного спазма дает возможность пациенту полноценно выполнять программу физической реабилитации, показанной при этом заболевании, тем самым замедляя процесс анкилозирования у больных АС. Кроме того, использование миорелаксантов позволяет уменьшить дозу НПВП, что снижает риск возникновения побочных реакций [8, 11].

Одним из наиболее эффективных современных центральных миорелаксантов является тизанидин (Сирдалуд). Тизанидин относится к миорелаксантам центрального действия (селективным альфа-2-адренергическим агонистам) и реализует свой эффект на спинальном и супраспинальном уровнях. Стимулируя пресинаптические альфа-2-рецепторы, он подавляет высвобождение возбуждающих аминокислот, которые стимулируют рецепторы к N-метил-D-аспартату (NMDA-рецепторы). Это приводит к угнетению полисинаптических рефлексов головного мозга, ответственных за гипертонус мышц, и подавлению передачи возбуждения через них, что вызывает снижение повышенного тонуса и уменьшение мышечного спазма. В дополнение к миорелаксирующим свойствам тизанидин оказывает также центральный анальгетический эффект (за счет снижения высвобождения возбуждающих нейромедиаторов в головном мозге) [16, 17]. В экспериментальных исследованиях на животных было показано, что тизанидин может реализовывать анальгетический эффект через снижение центральной сенситизации [18]. Полагают, что тизанидин может обладать гастропротективным эффектом, который связывают с его адренергической активностью и спазмолитическим действием. По мнению ряда авторов, препарат уменьшает базальную и индуцированную секрецию кислоты в желудке, устраняет дисбаланс гликопротеидов в слизистой оболочке желудка и желудочном секрете [18, 19].

Сирдалуд с успехом используется в клинической практике при дорсалгиях, связанных с воспалительными и невоспалительными заболеваниями позвоночника. При пероральном приеме препарат быстро и практически полностью абсорбируется. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1–2 часа. Период полувыведения составляет 3–5 часов. Прием пищи не влияет на фармакокинетику препарата. С белками плазмы крови тизанидин связывается не более чем на 30%.

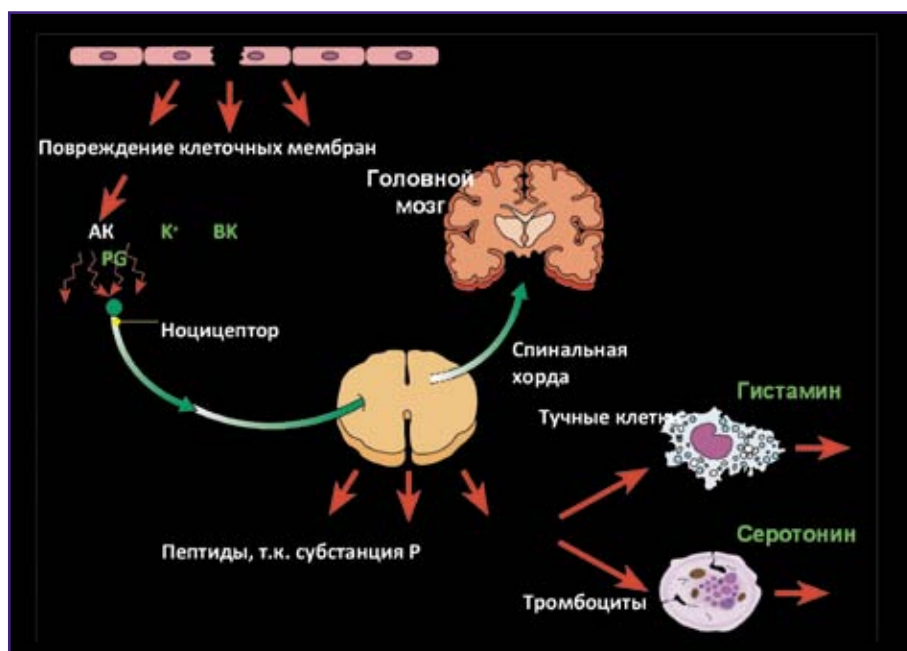


Рис. 4. Медиаторы боли

Экскреция тизанидина и его метаболитов осуществляется с мочой [20].

Препарат принимают перорально, начальная дозировка составляет 2 мг один раз в сутки. При необходимости возможно увеличение дозы до 6–12 мг/с (по 2–4 мг 3 раза в сутки). Достаточно широкий диапазон действующих доз позволяет использовать препарат для коротких и длительных курсов лечения. Эффект тизанидина является дозозависимым, и при его назначении эффективность постепенно нарастает, достигая своего максимума в первые 3 дня от начала терапии. При дорсалгиях диапазон терапевтически эффективных доз находится между 2 и 12 мг/с, продолжительность терапии определяется индивидуально. Следует учитывать, что после длительного применения отмену препарата необходимо проводить постепенно [17].

Сирдалуд обладает удовлетворительной переносимостью. Как при краткосрочном, так и при длительном применении малых доз препарата, которые обычно применяют в ревматологии, нежелательные явления возникают редко и купируются при отмене препарата [21]. Установлено, что побочные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы при использовании Сирдалуда в дозах, вызывающих миорелаксирующий эффект, выражены слабо и носят преходящий характер [20]. Наиболее частыми побочными эффектами являются сонливость, заторможенность, снижение концентрации внимания (пациентам следует рекомендовать воздержаться от видов работ, требующих

концентрации внимания и быстрой реакции), головокружение, сухость во рту. Достаточно редко происходит повышение печеночных трансаминаз. Препарат обладает небольшим гипотензивным эффектом, который значительно усиливается при одновременном применении с ципрофлоксацином и флувоксаминном. Необходимо принимать во внимание, что при сочетанном применении тизанидина с антигипертензивными препаратами и диуретиками возможно развитие выраженной гипотонии и брадикардии [16, 20].

К настоящему времени проведены многочисленные исследования по изучению биологических эффектов Сирдалуда. Результаты этих исследований продемонстрировали, что препарат снижает мышечный тонус, уменьшая лишь его тонический компонент, за счет чего сохраняется, а в ряде случаев даже повышается мышечная сила. Благодаря такому свойству, а также наличию анальгетического эффекта, Сирдалуд повышает повседневную активность больных и улучшает качество их жизни [17].

Интересные данные получены и в результате клинических исследований, изучающих эффективность и переносимость тизанидина. Сравнительное контролируемое исследование по оценке эффективности и переносимости тизанидина в суточной дозе 4 мг в сочетании с НПВП и монотерапией НПВП проводилось отечественными авторами у больных АС и остеоартрозом (ОА) крупных суставов в течение 14 дней. Результаты

исследования показали, что на фоне комбинированной терапии у больных АС эффективность лечения была на 26,5% выше, чем в группе больных, получавших только НПВП, а у больных ОА — на 11,2% соответственно [22]. Эффективность и хорошая переносимость тизанидина подтверждена и результатами зарубежных исследований, в том числе и многоцентровым, с участием 2251 пациента с острой болью, вызванной мышечным спазмом в пояснице, шее или плече. 88% пациентов оценили результат лечения как хороший или очень хороший. При этом хорошую и очень хорошую переносимость препарата отметили 90% пациентов. Полученные результаты позволили авторам рекомендовать тизанидин как препарат выбора среди миорелаксантов для лечения боли, связанной с мышечным спазмом [23].

Данные о том, что применение тизанидина потенцирует эффект НПВП и улучшает их переносимость со стороны ЖКТ, также подтверждены результатами клинических исследований [19, 24]. Установлено, что у пациентов, получающих комбинацию тизанидина 12 мг/с и ибупрофена 1200 мг/с эффективность лечения оказалась достоверно выше. Частота ЖКТ-побочных эффектов, включая кровотечения, была достоверно ниже на комбинированной терапии, чем у пациентов, получающих только ибупрофен: 20% и 6% соответственно ($p = 0,002$) [24]. Интерес представляют и результаты многоцентрового (12 центров), проспективного двойного слепого, плацебо-контролируемого рандомизированного исследования, включавшего 405 больных с острыми локальными болевыми синдромами и клинически выраженными мышечными спазмами. Суммарная частота побочных реакций со стороны ЖКТ была зарегистрирована у 12% пациентов, получающих комбинацию диклофенака 100 мг/с и тизанидина 4 мг/с, и у 32%, получавших диклофенак 100 мг/с ($p < 0,001$). Важно отметить, что ни у одного больного не было серьезных нежелательных явлений, требующих отмены лечения. Не только переносимость комбинации с диклофенаком оказалась лучше, но достоверно выше оказалась ее терапевтическая эффективность ($p < 0,05$) [19]. Аналогичные данные были получены и в другой работе, где оценивались эффективность и переносимость тизанидина 4 мг/с в комбинации с диклофенаком в 2-недельном контролируемом исследовании у больных с болями в нижней части спины [18].

Таким образом, результаты проведенных исследований демонстрируют, что

использование тизанидина повышает эффективность НПВП без увеличения частоты побочных реакций со стороны ЖКТ. Тизанидин признан эффективным препаратом для лечения боли, связанной с мышечным спазмом. В настоящее время он применяется в качестве вспомогательного анальгетического препарата в ревматологии, травматологии, ортопедии [17].

Заключение

Необходимость проведения комплексной терапии с использованием НПВП и миорелаксантов определяется сложным патогенезом боли в спине. Результаты проведенных исследований подтверждают эффективность и безопасность Сирдалуда в комплексной терапии дорсалгий различного генеза. Использование Сирдалуда в комбинации с неселективными НПВП не сопровождается увеличением побочных реакций со стороны ЖКТ и даже обладает лучшей переносимостью. Гипотензивный эффект Сирдалуда может играть положительную роль при его использовании в комбинации с НПВП, способными вызывать артериальную гипертензию. Седативный эффект Сирдалуда можно использовать при нарушениях сна, которые часто возникают у больных, страдающих острой или хронической болью. Комбинация Сирдалуда и НПВП позволяет повысить эффективность лечения без увеличения частоты побочных реакций со стороны ЖКТ. Комплексная терапия этими препаратами способствует достижению оптимального обезболивания, помогает предотвратить развитие стойких деформаций суставов и позвоночника, способствует сохранению функции опорно-двигательного аппарата, улучшает качество жизни пациентов. ■

Литература

1. Насонов Е. Л. Болевой синдром при патологии опорно-двигательного аппарата // Врач. 2002; 4: 15–19.
2. Парфенов В. А. Диагноз и лечение при болях в спине // РМЖ. 2004; т. 12, № 2: 115–119.
3. Бадюкин В. В. Значение миорелаксантов в купировании болевого синдрома и мышечного гипертонуса при ревматических заболеваниях // РМЖ. 2009, т. 17, № 3: 190–194.
4. WHO Department of Epidemiology and Community Health. Low back pain initiative. 1999.
5. Алексеев В. В. Диагностика и лечение болей в спине // Consilium medicum. 2002; 4 (2): 96–102.
6. Шостак Н. А., Рябова А. А., Хоменко В. В., Бабадаева Н. М. // РМЖ. 2003; т. 11, № 23: 1316–1319.
7. Шостак Н. А., Правдюк Н. Г. Роль мышечного спазма в формировании болевого синдрома при

спондилоартрозе // РМЖ. 2005, т. 13, № 10, репринт.

8. Бельский А. Г., Насонов Е. Л. Дорсалгии при воспалительных заболеваниях позвоночника // РМЖ. 2003, т. 11, № 7: 379–381.
9. Бадюкин В. В. Применение Сирдалуда в ревматологической практике // РМЖ. 2005; т. 12, № 24: 1586–1589.
10. Парфенов В. А., Батышева Т. Т. Боли в спине: болезненный мышечный спазм и его лечение миорелаксантами // Лечащий Врач. 2003, № 4: 34–39.
11. Дамулин И. В. Синдром спастичности и основные направления его лечения // Журнал неврологии и психиатрии. 2003; № 12: 4–9.
12. Кукушкин М. Л., Хитров Н. К. Общая патология боли. М.: Медицина, 2004.
13. Шостак Н. А., Правдюк Н. Г. Дорсопатии: новый взгляд на проблему диагностики и лечения // Современная ревматология. 2010; 1: 28–31.
14. Чичасова Н. В. Новые подходы к купированию острого болевого синдрома в ревматологии и неврологии // Consilium Medicum. 2009, т. 11, № 2, с. 50–55.
15. Насонов Е. Л., Лазебник Л. Б., Мареев В. Ю. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М., 2006.
16. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний (рук-во для практикующих врачей). Под общей ред. В. А. Насоновой, Е. Л. Насонова. М.: Литера, 2003. 506 с.
17. Данилов А. Б. Возможности применения тизанидина (Сирдалуда) в клинической практике. Обзор литературы // РМЖ. 2009, т. 17, № 19: 1–7.
18. Coward D. M. Tizanidine: Neuropharmacology and mechanism of action // Neurology. 1994; 44, 11 (Suppl. 9): 6–11.
19. Sirdalud Ternilin Asia-Pacific group. Efficacy and gastroprotective effects of tizanidine plus diclofenac versus placebo plus diclofenac in patients with painful muscle spasm // Curr Ther Res. 1998; 59: 13–22.
20. Ушкалова Е. А. Миорелаксант центрального действия тизанидин в клинической практике // Consilium Medicum. 2005; т. 7, № 8: 681–683.
21. Парфенов В. А., Яхно Н. Н. Неврология в общемедицинской практике. М., 2001.
22. Кудряцева И. В., Чижов Н. Н., Сентякова Т. Н., Брагинская Н. Н. и др. Новые лекарственные препараты в ревматологии. <http://www.rusmedserv.com/rheumatology/newdrugs.htm>.
23. Hutchinson D. R., Daniels F. A. A multinational study in general practice to evaluate the effectiveness and tolerability of tizanidine in the treatment of painful muscle spasms // Br J Clin Res. 1990; 1: 39–48.
24. Berry H., Hutchinson D. R. Tizanidine and ibuprofen in acute low-back pain: results of a double-blind multicentre study in general practice // J Int Med Res. 1988; 16: 83–91.

Входит в перечень ЖНВЛП*

Сирдалуд® (Тизанидин)

Миорелаксант центрального действия с анальгезирующим эффектом*

DR. REDDY'S



Сирдалуд® – наиболее предпочтительный миорелаксант для комбинации с НПВП^{1,3}

- ✓ Усиливает действие НПВП^{4,7,8}
- ✓ Обеспечивает
гастропротективный
эффект^{2,3,5}

Краткое описание

Сирдалуд® (SIRDALUD®). Регистрационный номер П N012947/01 от 03.08.2010

Сирдалуд® МР (SIRDALUD® MR). Регистрационный номер ЛС-000605 от 04.11.2011

Лекарственная форма. Сирдалуд®. Таблетки (1 таблетка содержит 2 мг или 4 мг тизанидина в форме гидрохлорида).

Сирдалуд® МР. Капсулы с модифицированным высвобождением (1 капсула содержит 6 мг тизанидина в форме гидрохлорида).

Показания. Сирдалуд® и Сирдалуд® МР. Спазматичность скелетных мышц при неврологических заболеваниях, например, при расовом скелетно-хроническом миелопатии, дегенеративных заболеваниях спинного мозга, последствиях нарушений мозгового кровообращения и детских церебральных параличах (пациенты старше 18 лет).

Сирдалуд®. Больничные мышечный спазм, связанный со спастическими и функциональными заболеваниями позвоночника (шейный и поясничный синдромы), а также возникающий после хирургического вмешательства, например, по поводу грыжи межпозвоночного диска или асептического псевдоартроза тазобедренного сустава.

Способ применения и дозы. Больничные мышечный спазм. Сирдалуд® от 2 до 4 мг 3 раза в сутки.

Спазматичность скелетных мышц, связанная с неврологическими заболеваниями. Сирдалуд®. Начальная суточная доза не должна превышать 6 мг, разделенная на 3 приема. Затем дозу постепенно увеличивают до достижения оптимального терапевтического эффекта (12–24 мг в сутки). Не следует превышать суточную дозу 36 мг.

Сирдалуд® МР. Начальная доза составляет 6 мг в сутки; при необходимости суточную дозу можно постепенно увеличивать – на 6 мг с интервалами 3–7 дней до максимальной – 24 мг/сут.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к тизанидину или к любому другому компоненту препарата. Выраженные нарушения функции печени. Одновременное применение с сильными ингибиторами CYP1A2, такими как флуvoxалин или ципрофлоксацин.

Предосторожности. При применении тизанидина возможно развитие выраженного снижения АД (в отдельных случаях вплоть до коллапса и потери сознания). Не следует резко отменять терапию тизанидина, дозу препарата снижают постепенно.

Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении Сирдалуда с препаратами, удлиняющими интервал QT (например, цисаприд, ампиритивин, азитромицин). Необходимо проводить контроль функции печени у больных, получающих тизанидин в суточной дозе 12 мг и выше. При наличии клинических признаков нарушения функции печени, а также при стойком повышении активности печеночных трансаминаз в плазме крови (вплоть до верхних границ нормы в 3 раза и более), применение тизанидина следует прекратить. Соблюдать осторожность у больных с нарушениями функции почек, а также у пациентов в возрасте старше 65 лет. Не рекомендуется применять у детей и подростков младше 18 лет. Тизанидин может применяться в период беременности только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При развитии гиповолемии или шока на фоне терапии тизанидином следует воздержаться от управления автотранспортом или работы с механизмами. Сирдалуд®. Не рекомендуется падам с высоты и другими высокими падениями, такими как черепно-мозговая травма, тяжелая вагинальная недостаточность, мальабсорбция глюкозы, галактоземия.

Взаимодействие. Не рекомендуется одновременное применение с мощными ингибиторами CYP1A2, такими как некоторые антиаритмические средства (амидонон, флекаинид, пропранолол), циметидин, некоторые фторантисептики (эритромицин, тетрациклин, доксициклин), рифампицин, оральные контрацептивы и тизанидин. Следует с осторожностью применять совместно с препаратами, удлиняющими интервал QT, антигипертензивными средствами, включая диуретики; седативными препаратами; спазмолитиками и антигистаминными препаратами, рифампицином, этанолом, алкоголем и другими веществами, влияющими на ЦНС, адренергическими средствами.

Побочное действие. При приеме в малых дозах, рекомендуемых для облегчения болезненного мышечного спазма: сонливость, утомляемость, головная боль, сухость во рту, запор, нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта, повышение активности печеночных трансаминаз, снижение АД. При приеме более высоких доз, рекомендуемых для лечения спастичности, могут также наблюдаться: мышечная слабость, бессонница, расстройство сна, гипотензия, снижение артериального давления, брадикардия, головная боль, головная недостаточность. Побочные реакции, наблюдавшиеся в постмаркетинговом периоде: гипотензия, спутанность сознания, головокружение, обмороки, затуманивание зрения, головная недостаточность, астма. При резкой отмене терапии тизанидином отмечалось развитие тахикардии и повышения АД. В отдельных случаях могут привести к острой ишемии мозгового кровообращения.

Формы выпуска. Сирдалуд®. Таблетки 2 мг по 30 шт. в упаковке. Таблетки 4 мг по 30 шт. в упаковке. Сирдалуд® МР. Капсулы с модифицированным высвобождением 6 мг по 10, 20 и 30 капсул в упаковке.

Примечание для врача. Прежде чем назначить препарат, пожалуйста, прочтите также инструкцию по применению. Сирдалуд®: НОВАТИС ФАРМА АГ (ШВЕЙЦАРИЯ), ПРОИЗВЕДНО НОВАТИС САЛТИНГДА ВЕ ТАРМ КОРПОРЭШН (САЛТИНГДА ВЕ ТАРМ КОРПОРЭШН А.С., ТУРЦИЯ) Сирдалуд® МР: НОВАТИС ФАРМА АГ (ШВЕЙЦАРИЯ), ПРОИЗВЕДНО НОВАТИС ФАРМАСЬЮТИКА С.А. ИСПАНИЯ



*НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

¹ Димков А.С. Возможности применения тизанидина (Сирдалуд) в клинической практике. Обзор литературы // РМЖ, том 17 №10, 2009, с. 1–7.

² Wapstall A.J., Bryson H.M. Tizanidine. A review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the management of spasticity associated with cerebral and spinal disorders. Drugs 1997; 53 (3): 435–452.

³ Петен Н.И., Буданова А.М. Боль в спине // РМЖ, с. 17, №7, 2009, с. 436–438.

⁴ Бадрик В.В. Значение миорелаксантов в купировании болевого синдрома и мышечного гипертонуса при ревматических заболеваниях // РМЖ, с. 17, №4, 2009, с. 190–195.

⁵ Evers M. The gastroprotective effects of tizanidine: an overview // Current Therapeutic Research 1998; 59 (1): 2–12.

⁶ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Сирдалуд®.

⁷ Berry H., Hubbardson D.H. Применение тизанидина и ибупрофена при острой боли в спине. Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования (Великобритания) // J Intern Med Res 1998; 16: 83–91.

⁸ Sirdalud Tizanidine Asia Pacific Study Group Efficacy and gastroprotective effects of tizanidine plus diclofenac versus placebo plus diclofenac in patients with painful muscle spasm // Current Therapeutic Research 1998; 59 (1): 13–22.

*Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2012 год. Утвержден распоряжением Правительства Российской Федерации от 7 декабря 2011 г. № 2199-р.

DR. REDDY'S

Полную информацию о препарате Сирдалуд Вы можете получить в ООО «Др. Редди's Лабораторис» 115035, Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1; тел.: (495) 795 3939, 783 2901; факс: (495) 795 3908; www.drreddys.ru

NOVARTIS

ООО «Новаartis Фарма»: 115035, г. Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2; тел.: (495) 967 1270; факс: (495) 967 1268; www.novartis.ru

111003 / DR / AA / 020113 / 0000

NOVARTIS

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОБЯЗАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРЕПАРАТУ

Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (пирофосфатная артропатия)

С. М. Носков*, доктор медицинских наук, профессор

С. Д. Дыбин*, кандидат медицинских наук

В. В. Цурко**, доктор медицинских наук, профессор

* ГБОУ ВПО ЯГМА МЗ РФ, Ярославль

** ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: пожилой возраст, пирофосфат кальция дигидрат, отложение кристаллов, диагностика, остеоартроз, артрит, псевдоподагра, суставной синдром, нестероидные противовоспалительные средства.

В последнее время пристально изучается роль кристаллов пирофосфата кальция (ПФК) дигидрата в развитии патологии опорно-двигательного аппарата. Распространенность болезней, связанных с отложением кристаллов кальция, нарастает с увеличением возраста пациентов, составляя 10–15% у больных 65–75 лет и достигая 40% у лиц старше 80 лет. Понятие частоты встречаемости пирофосфатной артропатии достаточно условно, так как болезнь может маскироваться остеоартрозом (ОА), ревматоидным артритом, подагрой, проявляться в виде недифференцированного артрита, что затрудняет ее своевременную диагностику [1].

Кристаллы ПФК в хряще и в синовиальной жидкости при ОА определяются у 65% больных гонартрозом [2, 3]. ПФК в большом количестве образуется хондроцитами, но быстро разрушается неорганической пирофосфатазой. В культуре хондроцитов кристаллы ПФК стимулируют митогенез, продукцию матричных металлопротеиназ, простагландинов и провоспалительных цитокинов. Полагают, что при болезни депонирования кристаллов ПФК в суставном хряще локально нарушается обмен пирофосфата: повышается его образование или снижается активность пирофосфатазы. Ингибирование последней при некоторых указанных патологических процессах может быть обусловлено повышенным содержанием железа и меди, которые служат ядрами кристаллизации, вокруг которых формируются кристаллы ПФК. Свободные кристаллы ПФК активируют систему комплемента и, как хемотаксический фактор для нейтрофильных лейкоцитов, вызывают их приток в синовиальную оболочку и суставную полость. При фагоцитозе кристаллов нейтрофилами они выделяют лизосомальные ферменты и медиаторы воспаления, резко усиливается и секреция ими кислородных радикалов. В результате в синовиальной оболочке возникает



Рис. 1. Рентгенограмма коленного сустава — остеоартроз и хондрокальциноз

воспалительная реакция. Кроме того, в развитии синовита могут принимать участие продукты разрушения дегенеративно измененного хряща и фрагменты известковых отложений, которые нередко визуализируются в синовиальной жидкости при травме и хронической микротравматизации. Кристаллы ПФК первоначально откладываются в толще суставного хряща, затем на его поверхности, а впоследствии — в синовиальной оболочке и периартикулярных тканях [4].

Диагностика депозиции ПФК

При подозрении на отложение кристаллов ПФК следует анализировать у пациента факторы риска и сопутствующие болезни, включая ОА, частую микротравматизацию суставов, лучевую нагрузку, нормофосфатемическую гиперфосфатурию и др. У больных в возрасте до 60 лет необходимо диагностировать метаболические болезни с нарушением кальциевого обмена (первичный гиперпаратиреоз, гипомагниемия, гемохроматоз) и семейную предрасположенность, особенно в случаях полиартикулярного поражения.

Подтверждают депозицию ПФК поляризационной световой микроскопией в виде характерных кристаллов (параллелепipedной формы, преимущественно внутриклеточных, со слабым светоотражением или его отсутствием) в синовиальной жидкости. Следует учитывать, что при исследовании в поляризованном свете определяется примерно 1/5 часть всех кристаллов ПФК. В последнее время для визуализации кристаллов ПФК предлагается использовать люминесцентную микроскопию с применением кальций-чувствительного флуоресцентного зонда Fluo-4. Данный метод позволяет проводить и проточную цитометрию для быстрого количественного анализа кристаллов.

Рентгенологически выявляемый хондрокальциноз (ХК) подтверждает наличие депозитов ПФК, но его отсутствие не исключает этих депозитов. Рентгенограммы соответствующего качества являются легким и надежным методом возможного обнаружения депозитов ПФК как в суставных, так и периартикулярных тканях [5]. Рентгенологическая картина

ХК (рис. 1) напоминает деформирующий остеоартроз, но локализация изменений отличается от него. Отличительный признак ХК — обызвествление хряща как крупных опорных, так и мелких суставов, а также суставной капсулы и мягких тканей. Как правило, в начале болезни наблюдается поражение одного или обоих (медиального и латерального) бедренно-большеберцовых сочленений и тяжелое поражение бедренно-надколенникового сочленения (иногда бывает изолированным). Заподозрить ХК позволяет слабо выраженное обызвествление суставов запястья и суставного диска лучезапястного сустава. Ультразвуковое исследование на приборе высокого разрешения может визуализировать депозиты кристаллов ПФК обычно в виде гиперэхогенных включений внутри гиалинового и/или фиброзного хряща в 68,7% случаев при ХК.

Однако отсутствие признаков ХК при рентгенологическом и ультразвуковом методах исследования не должно быть причиной пересмотра диагноза, так как может быть связано со значительным разрушением хряща и небольшими размерами депозитов [1].

Сцинтиграфия и магнитно-резонансная томография (МРТ) в диагностике ХК в настоящее время не применяются, поскольку обызвествление дисков и связок лучше визуализируется при компьютерной томографии (КТ). Предварительный диагноз, как правило, ставят по данным рентгенологического исследования и подтверждают наличием кристаллов в синовиальной жидкости.

Клинические формы болезни депонирования ПФК

Отложение кристаллов ПФК характеризуется большим спектром клинических фенотипов — от бессимптомной формы до острой (псевдоподагра) и хронической (остеоартроз с депозицией кристаллов ПФК, хронический артрит с кристаллами ПФК, ХК).

Острый артрит, или псевдоподагра, составляет 25% случаев болезни депонирования ПФК. Распространенность данной патологии среди взрослых пациентов в возрасте 40–79 лет составляет 2,4–4,5%. Острый артрит — результат образования и депонирования кристаллов ПФК в суставах с развивающимся в этой связи воспалением иммунного характера. Псевдоподагра характеризуется болью, гиперемией и отеком сустава, достигающих пика за 12–36 ч. Заболевание встречается с равной частотой у мужчин и женщин. Приступ псевдоподагры характеризуется менее выраженным болевым синдромом и медленнее достигает пика клинических проявлений по сравнению с подагрой. Как правило, поражается один сустав (в 50% случаев коленный), хотя описаны случаи олиго- и полиартритических атак псевдоподагры. Острая атака псевдоподагры с поражением лучезапястного сустава может привести к развитию запястного туннельного синдрома. Приступ псевдоподагры проходит самостоятельно (без лечения) в течение

нескольких месяцев. В период между атаками клинически не проявляется.

Пациенты с идиопатической псевдоподагрой, как правило, старше 55–60 лет. Важную роль в возникновении острой атаки играют изменения электролитного баланса с колебаниями концентрации кальция в сыворотке крови. Как и при истинной подагре, провоцирующими факторами могут быть травма, хирургическое вмешательство, нарушение мозгового кровообращения и инфаркт миокарда. Отмечена сезонность — приступы достоверно чаще возникают весной.

Хронический артрит с кристаллами ПФК составляет 5% болезней депонирования ПФК. Он предполагает наличие суставного синдрома с системным воспалением (подъем уровня С-реактивного белка (СРБ) в крови и увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ)), утренней скованностью движений, семейным артрологическим анамнезом. Суставной синдром проявляется симметричным поражением пястно-фаланговых (обычно II–III пальцев), коленных, лучезапястных и локтевых суставов. Воспалительный процесс вялотекущий, может длиться недели и месяцы. При осмотре обнаруживают ограничение подвижности сустава и сгибательную контрактуру (псевдоревматоидная форма). У 10% больных, как и у здоровых пожилых людей, определяется ревматоидный фактор в низком титре.

Остеоартроз с депозитами ПФК возникает у пациентов с клиническими

и рентгенологическими признаками остеоартроза, однако, в отличие от него, рентгенологически обычно обнаруживают хондрокальциноз. При этом, в отличие от ОА без отложения кристаллов ПФК, наблюдается больше воспалительных признаков и атипичное поражение (лучезапястный или среднезапястный, плечевой, суставы средней части стопы), менее выраженный остеофитоз и кистовидная перестройка.

При ОА с депозитами ПФК развиваются выраженные дегенеративные изменения в пястно-фаланговых, лучезапястных, локтевых, плечевых и коленных суставах. Чаще поражается латеральная часть коленного сустава, с двусторонней или односторонней вальгусной деформацией или «стучащими коленями». Нередко наблюдается также изолированный пателлофemorальный ОА. Характерные признаки ОА с депонированием ПФК — сгибательная контрактура пораженных суставов и симметричность процесса. Более чем у 50% больных наблюдаются периодические приступы псевдоподагры.

«Излюбленная» локализация депозитов кристаллов ПФК — мениски коленных суставов (рис. 2, 3). Последние играют жизненно важную роль в передаче нагрузки, амортизации и стабильности сустава. Дегенерация и кальцификация менисков — ключевые особенности ОА коленных суставов. Появляется все больше данных, что мениски коленных суставов не остаются пассивными в процессе развития ОА. Дегенерация менисков способствует сужению межсустав-

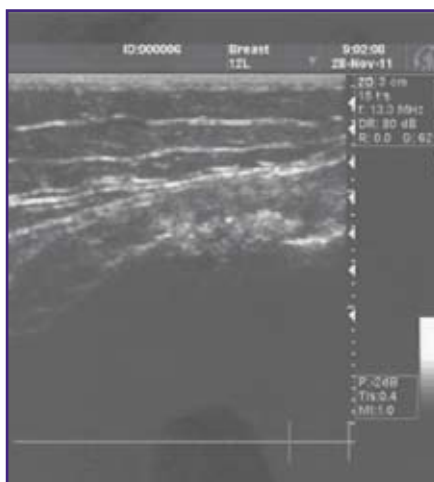


Рис. 2. УЗИ коленного сустава с депозитами ПФК. Кальцификация медиального мениска

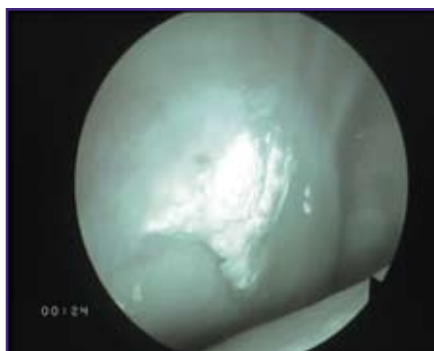


Рис. 3. Артроскопия коленного сустава — ОА с депозитами ПФК. Кальцификация мениска

ной щели. Кальцификация менисков нарастает с возрастом и коррелирует с поражением хряща у лиц без симптомов артрита в анамнезе. Высказывается предположение, что кальцификация менисков и крестовидных связок с провокацией воспаления и потерей стабилизирующей сустав функции может первично инициировать ОА коленных суставов. Тем не менее следует отметить, что больным с ОА и депозитами кристаллов ПФК не требовалась более ранняя артропластика по сравнению с пациентами без ПФК. Кристаллы ПФК могут откладываться и в позвоночнике. Депозиты кристаллов обнаруживаются при КТ или МРТ и часто интерпретируются как спондилодисцит или остеомиелит. Клинически проявляется, как правило, ригидностью позвоночника, иногда вместе с костным анкилозом или диффузным идиопатическим гиперостозом. Может быть люмбаго, напоминающая клинику пролапса межпозвоночного диска. Описываются клинические проявления депозитов ПФК в шейном отделе позвоночника, височно-нижнечелюстном суставе, локтевом симфизе.

Хондрокальциноз — кальцификация суставного хряща чаще не сопровождается клиническими проявлениями. Старение — главный фактор риска спорадического ХК. У пациентов в возрасте около 60 лет распространенность ХК составляет 7–10%, у лиц в возрасте 70 лет — около 15%. К вторичному ХК predisполагают гемохроматоз, гиперпаратиреозидизм и гипомagneмизм. ХК выявляется рентгенологически, но достоверный диагноз должен быть подтвержден наличием кристаллов ПФК, присутствие которых коррелирует с рентгенологическими признаками дегенерации гиалинового хряща. Однако большее патогенетическое и диагностическое значение при ОА, как полагают, имеет присутствие депозитов кристаллов ПФК в менисках.

Артроскопия при ХК позволяет определить отсутствие депозитов ПФК в синовиальной оболочке, морфологические признаки воспаления при этом менее выражены, но участки атрофии обширны. Мелкоточечные депозиты пирофосфата кальция обнаруживаются в суставном хряще у всех больных с ХК. У большинства обследованных старше 40 лет имелись также признаки ОА.

Лечение

В рекомендациях Европейской противоревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) [6] сформулированы ключевые пункты для лечения и профилактики болезни депонирования, кристаллов ПФК, включающие немедикаментозное и медикаментозное лечение. Так, в случае острого артрита с кристаллами ПФК оптимальное лечение включает холодные аппликации, покой, аспирацию синовиальной жидкости и внутрисуставное введение длительно действующих глюкокортикоидов. Эффективны нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (перорально) и низкие дозы колхицина (0,5 мг 3–4 раза в день с начальной дозы в 2 мг или без нее), но применение последних лимитируется коморбидностью пациентов и токсичностью колхицина.

ОА с пирофосфатной кальцификацией протекает с упорным болевым и воспалительным синдромом, что является показанием для постоянной потребности в НПВП. При обсуждении вопроса о выборе НПВП у этих пациентов следует учитывать следующие положения [7]: при пероральном приеме, учитывая наличие «микрористаллических атак», должна достаточно быстро создаваться терапевтическая концентрация НПВП в крови и синовиальной жидкости, то есть он должен хорошо проникать через синовиальную мембрану. НПВП должен

обладать достаточно выраженными противовоспалительными свойствами, подавляя не только синтез провоспалительных цитокинов (интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-1 бета и ИЛ-6, фактора некроза опухоли альфа, простогландина E_2) в синовии, но и ингибируя фагоцитарную и хемотаксическую активность моноцитарных макрофагов, а также не оказывать негативного воздействия на метаболизм хондроцитов. Учитывая преимущественно пожилой возраст данной группы больных, применяемый НПВП должен характеризоваться высоким профилем безопасности, то есть, как минимум, обладать селективностью к циклооксигеназе-2 (ЦОГ-2-селективностью) и не увеличивать риск сердечно-сосудистых осложнений.

В фокусе внимания и интереса российских врачей и пациентов, впрочем, как и европейских, уже достаточно время находится препарат из группы НПВП — ацеклофенак (Аэртал), показанный для лечения боли и воспаления при суставном синдроме, в том числе при остеоартрозе и боли в спине. Ведущим механизмом противовоспалительной и анальгетической активности его является преимущественное подавление активности ЦОГ-2.

Ацеклофенак (Аэртал) обладает улучшенной переносимостью из-за слабого угнетения простагландинов слизистой оболочки желудка. Коэффициент ЦОГ-2/ЦОГ-1, то есть средняя ингибирующая концентрация, для Аэртала равняется 0,26 мкМ. Клинические исследования ацеклофенака (Аэртала) показали, что и после перорального приема препарат быстро и хорошо абсорбируется и связывается с белками плазмы до 99%, выделяется с мочой в виде гидроксиглированных метаболитов. Пик его плазменной концентрации достигается через 1–3 ч, время жизни препарата составляет 4 часа. Приблизительно 60% плазменного уровня ацеклофенака проникает в синовиальную жидкость, подавляя местную активность, что особенно важно для пожилых пациентов с остеоартрозом. Важно отметить, что не выявлено взаимодействия Аэртала с диуретиками, не отмечено тенденции к повышению артериального давления и осмолярности мочи, а при совместном приеме с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, антикоагулянтами, антидиабетическими препаратами не выявлено отрицательного клинического взаимовлияния друг на друга.

Наболее значимым из исследований по применению ацеклофенака на сегодня принимается Европейское когортное исследование, включающее 23407 пациентов с острой и хронической болью воспалительного происхождения и/или вследствие ревматических заболеваний, таких как остеоартроз, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит с целью получения практического опыта по применению препарата, а также оценки степени удовлетворенности пациентов и врачей проводимой терапией и накопления опыта применения ацеклофенака вне условий контролируемых клинических испытаний. Пациенты были переведены на терапию ацеклофенаком либо потому, что предыдущий прием НПВП не был эффективным (45,5%), либо из-за плохой переносимости препарата (35%), или из-за комбинации этих двух причин (19,5%). Ацеклофенак назначали по 100 мг 2 раза в день, диклофенак в эквивалентной дозе — по 75 мг 2 раза в сутки (соотношение больных, принимавших эти препараты, было 3:1). Период лечения составлял 12 мес. При клинической оценке ацеклофенака 90% пациентов и 84% врачей подтвердили его высокую терапевтическую эффективность и были удовлетворены результатами лечения. Обезболивающий эффект препарата наступал быстро и на протяжении всего периода наблюдения продолжал усиливаться. Интенсивность боли при первом

визите к врачу была оценена как тяжелая у 41% больных, при втором визите — только у 5%, а при третьем — у 2%. Пациенты с умеренно выраженным болевым синдромом на втором визите в 32% случаев отрицали наличие боли, остальные пациенты описывали болевой синдром как легкий. Общее состояние 84% больных на втором визите было оценено врачами как значительное улучшение. При этом оценки врача и пациента полностью совпадали. Авторы отмечают высокую комплаентность (94%), то есть аккуратное выполнение пациентами всех назначений врача на фоне приема этого препарата [8].

Исследование Y. Henrotin и соавт. [9] показало, что ацеклофенек способен подавлять процессы деградации матрикса хряща за счет ингибирования активности ИЛ-1 бета, а за счет этого сохранять в нем физиологическую стимуляцию глюкозаминогликанов и восстанавливать синтез антагониста рецепторов ИЛ-1 бета и как результат их совместного эффекта — подавлять продукцию металлопротеиназ.

А. Yanagawa и соавт. [10] провели сравнительное исследование с гастроскопическим контролем в динамике, которое показало, что диклофенак в значительной степени нарушает содержание гексозамина и локальный кровоток в слизистой оболочке желудка, а при терапии ацеклофенаком, напротив, содержание гексозамина в слизистой оболочке желудка было достоверно выше при неизменном локальном кровотоке. Клинико-эндоскопические исследования показали более значимую безопасность ацеклофенака.

Последний метаанализ с 3-этапным отбором исследований состоял из 28 исследований, соответствующих критериям для включения по применению НПВП и анализом осложнений на фоне их приема со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта. После обработки материала минимальный относительный риск (ОР) наблюдался при применении ацеклофенака, целекоксиба и ибупрофена, а максимальный — пироксикама, кеторолака и азапропазона. Промежуточный ОР был выявлен для рофекоксиба, сулиндака, диклофенака, мелоксикама, нимесулида, кетопрофена, теноксикама, напроксена, индометацина и дифлунизала [11].

В 2010–2011 гг. в России проведено многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности ацеклофенака в сравнении с диклофенаком у 200 амбулаторных пациентов с остеоартрозом коленных суставов. I группа (100 пациентов) получала Аэртал 200 мг/сут. II группа (100 пациентов) — диклофенак 100 мг/сут в течение 3 мес. На основании полученных результатов Аэртал сопоставим по эффективности с диклофенаком. Аэртал показал более быстрое влияние на болевой синдром, скованность и выявил более эффективное действие на улучшение функционального состояния суставов, что коррелировало со снижением риска гастроэнтерологических побочных эффектов и значительно меньшей отменой терапии в связи с побочными эффектами [12].

При недостаточной эффективности терапии острого и/или обострении хронического артрита с кристаллами ПФК может быть использован также короткий курс глюкокортикоидов внутрь, а также пероральное или парентеральное применение адренокортикотропного гормона (по 40–80 ЕД внутримышечно через 12 ч по необходимости, обычно 1–3 инъекции).

При хроническом воспалительном артрите применяют НПВП (при необходимости — гастропротекторную терапию), колхицин (0,5–1 мг в день), низкие дозы глюкокортикоидов, метотрексат и гидроксихлорохин. Предполагается, что метотрексат как противовоспалительный препарат может быть



АЭРТАЛ®
ацеклофенек

Новое поколение
золотого стандарта
НПВП

ПН — 013504/01
ЛП — 001289

Реклама



ПЕРЕНОСИМОСТЬ

Аэртал® обладает прекрасной ЖКТ-переносимостью из-за незначительного угнетения синтеза простагландин в слизистой желудка.¹



ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Уникальный многофакторный механизм действия на целый ряд медиаторов воспаления.² Оказывает хондропротективное действие.³



КОМФОРТНАЯ ТЕРАПИЯ

Позитивная оценка препарата Аэртал® пациентами — более 90%. Общее количество пациентов, прошедших лечение, составило 96,6 миллионов за 15 лет.⁴

1. Llorente MJ, et al. A comparative incidence of upper gastrointestinal bleeding associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Rev Esp Enferm Dig* 2002; 94(1): 13-18. 2. Насонова В.А. Ацеклофенек — эффективность и безопасность. *РМЖ*, том 11, №5, 2003 г. 3. Blanco FJ et al. Effects of NSAIDs on synthesis of IL-1 Receptor antagonist (IL-1 Ra) by human articular chondrocytes. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2000. 4. Lemme et al. Patient and Physician satisfaction with ACF Results of the European observational cohort study. *Current Med. Res. And Op.* Vol 18(3); 2002:146-153



ГЕДЕОН РИХТЕР

www.g-richter.ru

эффективен в дозе 10–20 мг/нед при неуспехе других методов лечения.

Проведенное сравнительное исследование по оценке локальной терапии (1–4-кратное внутрисуставное введение глюкокортикоидов или метотрексата) у пациентов с хроническим резистентным синовитом у больных I группы с остеоартрозом и II группы с остеоартрозом в сочетании с депозицией кристаллов ПФК показало, что у пациентов II группы, в отличие от пациентов I группы, отмечался низкий клинический ответ на локальную перфузионную терапию и внутрисуставное введение кортикостероидов. Во II группе средством выбора может быть локальная терапия метотрексатом [13].

Профилактику частых атак артрита с кристаллами ПФК можно проводить низкими дозами колхицина (0,5–1 мг ежедневно) или низкими дозами НПВП (с гастропротекцией при необходимости).

В отличие от подагры, в настоящее время не созданы препараты, модифицирующие формирование кристаллов ПФК или позволяющие их растворять. Бессимптомные депозиты ПФК — не показание для терапии. Теоретически ингибировать кальцификацию можно воздействием либо на отложение кальция (физическая цель), или на клетки (биологическая мишень). Ориентация терапии на клеточный, генетический или эпигенетический уровень будет не только препятствовать образованию и росту отложений кальция, но и конвертировать измененные при ОА клетки хряща и мениска в более физиологически функционирующее состояние.

В заключение о некоторых новых аспектах лекарственной терапии, имеющих отношение к болезни депонирования кристаллов ПФК. В работе М. Fahey и соавт. [14] исследовалось действие дексаметазона на формирование кристаллов ПФК *in vitro* в культуре свинных хондроцитов при инкубации с АТФ. Оказалось, что дексаметазон дозозависимо увеличивает АТФ-обусловленную минерализацию и активность только транскламиназы, а активность щелочной фосфатазы и пирофосфат-фосфогидролазы не изменялась. Логично предположить, что ингибиторы транскламиназы подавляли формирование кристаллов ПФК. Эти данные позволяют по-новому взглянуть на важную роль транскламиназы и акцентируют внимание на возможной иницирующей роли локальной глюкокортикоидной терапии в отложении кристаллов ПФК.

Колхицин подавляет вызываемое кристаллами ПФК воспаление, а также ингибирует эластазу и матричную металлопротеиназу. Эти два фермента играют важную патогенетическую роль в первичном ОА. Возможно, колхицин может, подавляя их активность, оказывать хондропротекторное действие.

Учитывая патогенез болезни депонирования кристаллов ПФК, представляется перспективным исследование широко спектра локальной антифлогистической терапии, начиная с таких известных средств, как препараты гиалуроновой кислоты и метотрексата.

Таким образом, болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция занимает лидирующее положение среди болезней суставов. В основе его лежат активные процессы как дегенеративно-деструктивные, так и репаративные. Они развиваются в ответ на различные повреждения и осуществляются с помощью саморегулирующейся системы со стереотипной динамикой, принципиально не зависящей от типа повреждения. В разные фазы болезни меняются типы клеточного взаимодействия, переходя от одних популяций клеток к другим через межклеточное взаимодействие путем синтеза различных

медиаторов, в том числе цитокинов, факторов роста и экспрессии их рецепторов.

Достаточно высокая эффективность ацеклофенака (Аэртала) связана с его уникальной в известной мере способностью многокомпонентно подавлять воспаление, воздействуя в том числе и на цитокиновую активность, а не только на ЦОГ-2 и простагландин Е₂. К особенностям действия этого препарата относится и способность его главного метаболита (4-гидроксиацеклофенака) подавлять воспалительную активность хондроцитов при ОА и стимулировать продукцию глюкозаминогликанов, позволяющую обсуждать его уникальность как препарата, обладающего хондропротективными свойствами [7].

Результаты полученных российских и европейских крупномасштабных исследований позволяют говорить о бесспорных преимуществах терапии ацеклофенаком (Аэрталом) воспалительных и дегенеративно-дистрофических заболеваний, сопровождающихся суставным синдромом в повседневной клинической практике. ■

Литература

1. Ильиних Е. В., Владимиров С. А., Кудяева Ф. М. и соавт. Маска пирофосфатной артропатии: разоблачение // Современ. ревматол. 2011; 2: 35–36.
2. Носкова Т. С., Широкова К. Ю., Бахтиярова Т. И., Филимонова Н. С. Болезни отложения кристаллов кальция: клиника и лечение // Клин. геронтол. 2012; 3–4: 59–63.
3. Fahey M., Mitton E., Muth E., Rosenthal A. K. Dexamethasone promotes calcium pyrophosphate dihydrate crystal formation by articular chondrocytes // J. Rheumatol. 2009; 36 (1): 163–169.
4. Liu Y. Z., Jackson A. P., Cosgrove S. D. Contribution of calcium-containing crystals to cartilage degradation and synovial inflammation in osteoarthritis // Osteoarthritis Cartilage. 2009; 17 (10): 1333–1340.
5. Носков С. М., Дыбин С. Д., Цурко В. В. Поражение суставов при депонировании кристаллов кальция (микрористаллическая артропатия) // Практикующий врач, сегодня. 2012; 3: 2–10.
6. Zhang W., Doherty M., Pascual E. et al. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: management // Ann. Rheum. Dis. 2011; 70 (4): 571–575.
7. Насонова В. А. Ацеклофенак (аэртал) в клинике ревматолога // Тер. архив. 2005; 5: 87–90.
8. Леммел У. М., Леоп Б., Баст Дж., Асландис С. Удовлетворенность пациентов и врачей препаратом ацеклофенак: результаты Европейского обсервационного когортного исследования (опыт применения ацеклофенака при болях воспалительного происхождения в повседневной практике) // РМЖ. 2003; 7: 410–415.
9. Henrotin Y. et al. In vitro effects of aceclofenac and its metabolites on the production by chondrocytes of inflammatory mediators // Inflamm. Res. 2001; 50: 391–399.
10. Yanagawa A., Kudo T., Shimada J. et al. Endoscopic study of the damaging action of diclofenac Na, aceclofenac and its placebo on the gastric and duodenal mucosa // Jap. J. Rheumatol. 1998; 8: 245–259.
11. Castellsgue J., Riera-Guardia N., Calingaert B. et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project) // Drug Saf. 2012; 35 (12): 1127–1146.
12. Шапарова Е. П., Таскина Е. А., Гукосан Д. А. и соавт. Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении остеоартроза (сравнительное исследование ацеклофенака с диклофенаком) // Справочник поликлин. врача. 2012; 10: 61–64.
13. Носкова Т. С., Дыбин С. Д., Бахтиярова Т. И. и соавт. Локальная терапия хронического синовита коленных суставов у больных остеоартрозом с депозицией кристаллов пирофосфата кальция // Клин. геронтол. 2013; 1–2: 17–21.
14. Fahey M., Mitton E., Muth E., Rosenthal A. K. Dexamethasone promotes calcium pyrophosphate dihydrate crystal formation by articular chondrocytes // J. Rheumatol. 2009; 36 (1): 163–169.

Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия у женщин детородного возраста

А. В. Малкоч*, кандидат медицинских наук

Л. А. Анастасевич**, кандидат медицинских наук

Н. Н. Филатова*, кандидат медицинских наук

* ГБОУ ДПО РМАПО, ** ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

Ключевые слова: дефицит железа, железодефицитная анемия, беременные, гемоглобин, количество эритроцитов, ферритин, препараты железа, нормализация ферропоказателей.

Железо является одним из важнейших элементов в организме человека и входит в состав многих субстратов и ферментов, отвечающих за транспорт кислорода к клеткам, функционирование дыхательной цепи митохондрий, окислительно-восстановительные клеточные реакции, антиоксидантную защиту, функционирование нервной и иммунной систем и др.

В организме взрослого человека в среднем содержится около 3–4 г железа (Fe) (около 40 мг Fe/кг массы тела у женщин и около 50 мг Fe/кг массы тела у мужчин). Большая часть железа (60%, или более 2 г) содержится в гемоглобине (Hb), около 9% железа — в миоглобине, около 1% — в составе гемовых и негемовых ферментов. 25–30% железа находится в депо, будучи связано в основном с белком ферритином, а также с гемосидерином [1, 2] (табл. 1).

Исключительная роль железа и его значительное количество в организме определяют высокую суточную потребность в железе, которая зависит от возраста и пола.

Наиболее высокая потребность в железе наблюдается у детей первых лет жизни (около 1 мг в сутки), что связано с высокими темпами роста и развития; в период пубертата, особенно у девочек в связи с началом менструаций (около 2 мг/сут); у женщин детородного возраста, имеющих ежемесячные менструальные потери железа (около 2,5 мг/сут), у беременных женщин, особенно в III триместре беременности (до 6 мг/сут), что связано с ростом и формированием плода и увеличением количества эритроцитов у матери, у кормящих женщин (около 3 мг/сут) [3]. Наиболее низкая потребность в железе характерна для взрослых мужчин — около 1 мг/сут, что сопоставимо с потребностью ребенка первого года жизни [4, 5]. Чем выше суточная потребность в железе, тем более вероятно развитие дефицита железа (ЖД) и его наиболее тяжелой стадии — железодефицитной анемии (ЖДА).

Большое значение в обеспечении организма железом имеет характер питания. Во многих продуктах растительного происхождения и грибах содержатся большие количества железа, однако представлено оно в виде солей, обладающих низкой биодоступностью, из-за чего всасывается в кишечнике лишь незначительный его процент (1–7%). В продуктах животного происхождения железо представлено в виде гема, что обеспечивает его высокую всасывательную способность (биодоступность 25–30%) [5]. Поэтому для

Таблица 1
Распределение железа в организме взрослого человека (Danielson и соавт., 1996 г.)

Тип железа	Концентрация, мг Fe/кг	
	Женщины	Мужчины
Функциональное железо		
Гемоглобин	28	31
Миоглобин	4	5
Гемовые ферменты	1	1
Негемовые ферменты	1	1
Транспортное железо		
Трансферрин	< 1 (0,2)	< 1 (0,2)
Депо железа		
Ферритин	4	8
Гемосидерин	2	4
Общее количество	40	> 50

обеспечения организма железом необходимо потребление мяса, печени и других продуктов животного происхождения. Учитывая, что многие женщины детородного возраста увлекаются разнообразными «диетами» с низким содержанием животных продуктов, риск развития ЖД у них возрастает.

Эпидемиология железодефицита

Недостаток железа определяется как дефицит общего количества железа, обусловленный несоответствием между возросшими потребностями организма в железе и его поступлением или его потерями, приводящими к отрицательному балансу [2]. По оценкам Всемирной Организации Здравоохранения (2002 г.) ЖД различной степени выраженности страдают около 4 миллиардов человек, что составляет более 60% населения Земли. Из них на долю ЖДА приходится почти 2 миллиарда, что делает ЖДА самым распространенным заболеванием в мире и самой частой среди анемий (90%) [6].

Наиболее высокие показатели ЖД характерны для указанных групп риска. Так, ЖД регистрируется более чем у 51% женщин детородного возраста, что связано с ежемесячными кровопотерями и беременностями.

Без поступления железа извне у большинства женщин во время беременности возникает ЖД [7]. В исследовании S. Kagamitomi и соавт., проведенном в 1998 г., было показано, что у 78% японских школьниц уже через 3 года после начала менструаций выявляется ЖД различной степени выраженности [8].

Распространенность ЖД зависит от социально-экономического развития общества. В развитых странах встре-

чаемость ЖД в несколько раз ниже, чем в развивающихся. ЖД, включая ЖДА, наблюдается почти у 60% беременных женщин в развивающихся странах, тогда как в развитых странах этот показатель не превышает 14–15%. Среди женщин детородного возраста эти показатели составляют около 50% и 11% соответственно [9, 10].

ЖД у беременной может развиваться на любом сроке, однако наиболее часто он регистрируется в III триместре беременности, поскольку потребность в железе в этот период наиболее высокая. Более того, по мнению некоторых авторов, ЖД различной степени выраженности к концу беременности наблюдается почти у всех беременных женщин. Риск ЖД возрастает при многократных беременностях и при коротких промежутках между ними.

Представление о распространенности ЖД и ЖДА в РФ затруднено из-за низкой выявляемости, особенно латентного ЖД. По данным Минздрава РФ, приблизительно в 45% случаев завершенной беременности отмечается ЖДА, а по данным ряда независимых исследований, эта цифра близка к 60% [11–13].

Особенности обмена железа, этиология и патогенез дефицита железа у беременных

ЖД всегда является вторичным. Принципиально можно выделить две группы состояний, приводящих к ЖД. Первая группа включает физиологические и патологические состояния, связанные с повышенной потребностью в железе. К ним относятся периоды усиленного роста у детей, беременность, кормление грудью, острые и хронические кровопотери и т. д. Вторая группа причин — это состояния, связанные с недостаточным поступлением железа в организм: бедная «гемовым» железом диета, голодание, нарушение кишечного всасывания и т. п.

Женщины детородного возраста относятся к группе риска по развитию ЖД, поскольку имеют более высокие потребности в железе. Многие из них имеют хронический латентный дефицит железа, который, как правило, долго остается недиагностированным, так как отсутствуют выраженные клинические симптомы, а организм хорошо к нему адаптирован.

Еще одной важной проблемой ЖД у молодых женщин являются особенности питания: увлечение «диетами», исключение или значительное ограничение в рационе основных железосодержащих продуктов, избыточное потребление продуктов, тормозящих всасывание железа (шоколад, чай, кофе, злаковые и другие).

Поэтому к моменту наступления беременности до 50–60% женщин не имеют достаточных запасов железа не только для обеспечения развития плода, но даже для собственных возросших потребностей. Но даже при достаточных запасах депо железа у беременной истощается приблизительно к началу II триместра беременности [2, 11–13].

Во время беременности железо интенсивно расходуется на развитие и рост плода (до 500 мг железа), увеличение массы эритроцитов беременной (до 700 мг железа), формирование маточно-плацентарного комплекса (до 150 мг железа). С учетом индивидуальных ежедневных потерь всего для нормально протекающей беременности требуется 1000–1500 мг железа [2, 11, 12].

В I триместре источником железа для беременной является преимущественно депо. Всасывание железа в кишечнике в этот период меняется мало, компенсируя лишь ежедневные потребности женщины, и в начале II триместра депо железа истощается. Дальнейшее обеспечение все возрастающих потребностей в железе может покрываться только всасыванием в кишечнике. Интенсивность всасывания железа у беременной начиная со II триместра постепенно увеличивается,

иногда достигая десятикратного превышения показателей у небеременной женщины. Таким образом, диета беременной должна содержать большое количество легкодоступного железа с учетом новых высоких способностей по его всасыванию [2].

Роды резко снижают потребности женщины в железе. Однако сами роды, с учетом кровопотерь, могут привести к потере 100–200 мг железа. Наступающая вслед за этим лактация также требует около 0,3 мг железа в сутки, что увеличивает ежедневную потребность в железе кормящей матери до 1,3–1,5 мг в сутки. Возобновляющиеся через некоторое время менструации приводят к росту ежедневных потребностей до 2,5–3,0 мг [2].

Учитывая вышеизложенное, можно утверждать, что практически все женщины в период беременности и кормления грудью испытывают дефицит железа различной степени выраженности.

Диагностика ЖДА и ЖД

Диагностика железодефицитной анемии обычно не вызывает затруднений. Однако выявление дефицита железа до стадии ЖДА, как правило, осуществляется плохо.

Принципиально могут быть выделены две стадии недостатка железа [14]. Латентный дефицит железа характеризуется снижением железа в депо (снижается уровень ферритина); затем присоединяется дефицит транспортного железа (снижается процент насыщения трансферрина железом, возрастает железосвязывающая способность сыворотки крови). Депо полностью истощается, а эритропоэз приобретает характер «железодефицитного» (увеличивается количество гипохромных эритроцитов и концентрация протопорфирина в эритроцитах). На всех этих этапах показатели периферической крови остаются нормальными, что значительно усложняет диагностику железодефицита. Лишь на финальных стадиях развивается ЖДА (клинически выраженный дефицит железа). Таким образом, выявленные случаи ЖДА представляют собой только «верхушку айсберга» от количества случаев дефицита железа.

Диагностика ЖД и ЖДА должна основываться, прежде всего, на лабораторных показателях. Наиболее информативными показателями для выявления ЖДА и ЖД являются уровень гемоглобина, количество эритроцитов и показатель гематокрита капиллярной крови, уровень сывороточного ферритина, процент (коэффициент) насыщения трансферрина железом, процент гипохромных эритроцитов. Менее достоверными показателями являются уровень сывороточного железа и общая железосвязывающая способность сыворотки [1].

Гемоглобин, эритроциты, гематокрит

Уровень гемоглобина в периферической крови является основным показателем для выявления анемии и оценки ее степени тяжести. Нижней границей уровня гемоглобина у женщин детородного возраста считается 120 г/л, для беременных женщин в I и III триместре беременности — 110 г/л, во II триместре — 105 г/л. Таким образом, значение гемоглобина ниже 120 г/л для небеременной женщины и ниже 105 г/л для беременной указывает на наличие анемии [15].

В зависимости от степени снижения гемоглобина анемию у беременных подразделяют на три степени тяжести [16]:

- легкая — 110–91 г/л;
- среднетяжелая — 90–81 г/л;
- тяжелая — ниже 80 г/л.

Клинически значимым критерием оценки послеродовой анемии считают уровень гемоглобина ниже < 100 г/л. Минимальный уровень гемоглобина после родов достигается приблизительно через 48 ч вследствие перераспределения плазмы крови. Обычно такие значения являются следствием

постгеморрагической анемии и в некоторых случаях присутствовавшей до родов железодефицитной анемии. Помимо этого, значение имеет уровень гемоглобина до родов [15].

Количество эритроцитов не только позволяет оценить наличие анемии, но и вычислить цветовой показатель. Цветовой показатель высчитывается по формуле: (показатель гемоглобина (г/л) $\times$ 3)/три первые цифры количества эритроцитов. Значения цветового показателя ниже 0,85 указывают на гипохромный характер анемии, то есть свидетельствуют в пользу ее железодефицитного генеза. Общий объем всех эритроцитов оценивается по значению гематокрита.

Ферритин сыворотки является важнейшим показателем для оценки запасов железа в организме. В норме его концентрация составляет около 60–140 мкг/л, но не менее 40 мкг/л. Значения ниже 15 мкг/л указывают на наличие дефицита железа, даже если остальные показатели нормальны. У беременных в 90% случаев снижение уровня ферритина ниже 30 мкг/л уже указывает на наличие дефицита железа [1, 15].

Низкие значения ферритина в сочетании со сниженными показателями эритроцитов или гемоглобина указывают на железодефицитный характер анемии. Следует учитывать, что при воспалительном ответе определяемый уровень ферритина в сыворотке крови может быть «ложно нормальным» или «ложно повышенным», так как ферритин и острофазовые белки реагируют одинаково. По этой причине рекомендуется определять уровень С-реактивного белка параллельно с определением уровня ферритина. По этой же причине показатели ферритина являются неинформативными в течение 6 недель после родов [15].

Процент насыщения трансферрина железом позволяет оценить состояние транспортного пула железа. В норме этот показатель колеблется в пределах 30–45%. При дефиците железа процент насыщения трансферрина всегда ниже 20%.

Процент гипохромных эритроцитов и протопорфири

В норме количество гипохромных эритроцитов периферической крови, т.е. эритроцитов с большим количеством протопорфирина, составляет около 2,5%, но не более 5%. Их количество увеличивается при железодефицитном эритропоэзе. Увеличение доли гипохромных эритроцитов до 10% возможно при абсолютном и функциональном дефиците железа, более 10% — только при абсолютном дефиците [2].

Чем более выраженным является дефицит железа, тем выше показатели протопорфирина эритроцитов. В норме эти значения составляют около 0,3–0,9 мкмоль/л, при железодефицитном эритропоэзе — ниже 0,28 мкмоль/л [2].

Последствия ЖДА и ЖД у беременных

Наличие ЖДА и ЖД во время беременности и родов связано с тяжелыми последствиями как для матери, так и для плода. Повышается риск смерти матери и плода, преждевременных родов, внутриутробной задержки развития плода, нарушения развития плаценты и снижения запасов железа в организме новорожденного [12, 15].

Учитывая важность железа для развития и функционирования нервной системы ребенка раннего возраста, его дефицит в первые месяцы жизни может привести к необратимым нарушениям в умственном и психомоторном развитии [17].

У небеременных и беременных женщин дефицит железа и ЖДА может проявляться хронической усталостью, снижением работоспособности, нарушением концентрации внимания и снижением чувства опасности, что может стать причиной травм и смерти от несчастных случаев [18–20]. Также ЖД приводит к развитию иммунодефицита и повышенной восприимчивости к инфекциям [2].

Профилактика и лечение железодефицита

Основным методом профилактики железодефицитных состояний является полноценное питание и рациональный режим дня беременной и кормящей женщины. В рацион питания должны входить как продукты с высоким содержанием железа, так и продукты, содержащие саплены железа, к которым относятся медь, цинк, фолиевая кислота, витамин В₁₂, янтарная кислота, аскорбиновая кислота. Соответственно современной теории всасывания железа из продуктов питания, максимальную биодоступность имеет гемовое железо, то есть железо, содержащееся в продуктах животного происхождения. Наиболее богатым источником железа являются мясо кролика, говядина, субпродукты (язык, печень). В продуктах растительного происхождения, а также в молоке и рыбе железо содержится в негемовой форме, которая является низкобиодоступной. Необходимо учитывать, что в продуктах растительного происхождения могут присутствовать факторы, ингибирующие кишечную ферросорбцию. К таким факторам относят: соевый протеин, танин, кальций, фитаты, фосфаты, пищевые волокна, полифенолы. В свою очередь способствовать ферросорбции могут такие вещества, как молочная кислота, аскорбиновая кислота и др. (табл. 2).

Полноценная и сбалансированная диета не может устранить дефицит железа, а служит только условием для поддержания физиологической потребности организма этого элемента. В условиях возрастающей потребности или увеличенных потерь железа организмом скомпенсировать ЖД диетической коррекцией невозможно.

Наряду с диетической коррекцией ЖД у беременных и кормящих матерей, существует медикаментозная профилактика этого состояния. Коррекция может носить рутинный характер (препараты железа назначаются всем беременным и кормящим матерям — чаще применяется в развивающихся странах, т.к. традиционная диета там не обеспечивает женщин достаточным количеством железа, а некоторые инфекции увеличивают его потерю) или быть селективной (в зависимости от степени дефицита железа). Для профилактики возможно применение метода так называемых «малых доз». Основная часть исследователей сходятся во мнении, что для эффективной профилактики достаточно примерно 50–70 мг железа в сутки. Этого можно достичь приемом витаминно-минеральных комплексов. Опираясь на клинико-лабораторные данные, назначение препаратов железа показано при снижении СФ менее 20 мкг/л. Необходимо помнить, что прием препаратов железа во время беременности может быть противопоказан пациенткам, страдающим наследственными гемохроматозами, наследственными гемолитическими анемиями и другими состояниями, сопровождающимися патологическим повышением уровня сывороточного железа и его повышенным отложением в тканях [2, 11–13].

Терапия ЖД всегда преследует две основные цели: устранение дефицита железа и восстановление его запасов в организме.

Для достижения максимального эффекта в лечении ЖДА опираются на ряд основных принципов (Л. И. Идельсон, 1981 г.) [21].

1. Возмещение ЖД без лекарственных препаратов невозможно.
2. При лечении ЖДА предпочтение отдается препаратам для перорального приема. У этих препаратов имеется ряд преимуществ, основным из которых является отсутствие серьезных побочных эффектов, в том числе прием пероральных препаратов железа не приводит к развитию гемосидероза.

Таблица 2

Вещества, влияющие на всасывание негемового железа	
Усиливают всасывание железа	Подавляют всасывание железа
Аскорбиновая кислота Лимонная кислота Янтарная кислота Яблочная кислота Фруктоза Цистеин Сорбит Никотинамид Мясо Рыба Аминокислоты	Танины Фитины Карбонаты Оксалаты (чай, кофе, рис, зерно, кукуруза, шоколад, шпинат, молоко) Фосфаты Этилендиаминтетрауксусная кислота (консервант) Антацидные препараты Тетрациклины

Таблица 3

Препараты железа	
Препараты двухвалентного железа	Препараты трехвалентного железа
Сульфат железа: • Актиферрин • Гемофер • Ферроплекс • Тардиферон Хлорид железа Глюконат железа: • Тотема Фумарат железа: • Ферронат	Железо-гидроксид-полимальтозный комплекс (полимальтозат железа): • Мальтофер • Мальтофер фол • Феррум лек Гидроксид-сахарозный комплекс: • Венофер (раствор для внутривенного введения) Железа протеин сукциниллат: • Ферлатум фол

Таблица 4

Сравнительная характеристика препаратов железа		
Характеристики	Соли железа (II)	Железо (III) — ГПК
Эффективность	Высокая	Высокая
Безопасность	Низкая	Очень высокая
Всасывание	Пассивное (диффузия)	Активное, контролируемое
Острая токсичность	Высокая	Очень низкая
Хроническая токсичность	Высокий риск перегрузки железом	Очень низкая
Окислительные повреждения	Индукция окислительного стресса	Нет окислительного стресса
Соблюдение схемы приема препарата	Частый отказ	Отличное
Вкус	Металлический привкус	Приятный
Окрашивание зубов	Есть	Практически отсутствует
Переносимость ЖКТ	Частые побочные эффекты	Отличное
Взаимодействие с пищей	Снижение биодоступности	Нет взаимодействия

В то же время их эффективность сопоставима с эффективностью парентеральных препаратов.

- Лечение не прекращается после нормализации уровня гемоглобина.
- Прибегать к гемотрансфузиям следует только по витальным показаниям. Переливаний крови обычно удается избежать даже при тяжелых формах ЖД, если у пациентки не развилась ишемия миокарда или сердечная недостаточность.

Общий дефицит железа в организме можно определить по формуле:

$$\text{железо (мг)} = (\text{Hb в норме} - \text{Hb больного}) \times \text{масса тела (кг)} \times 2,21 + 1000.$$

Полученное значение будет соответствовать величине, необходимой для коррекции ЖДА и восстановления запасов железа в организме на 1000 мг. Длительность курса

вариабельна, зависит от степени тяжести состояния и может составлять от 4–5 недель до 6 месяцев приема препаратов железа, при этом необходимо учитывать как эффективность терапии, так и возникновение побочных эффектов и осложнений проводимой терапии. В среднем пациентки при легкой степени ЖДА должны получать 150–200 мг железа в сутки, а при среднетяжелой и тяжелой 300–400 мг/сут. Суточную дозу разделяют на 2–4 приема.

На данный момент препараты железа разделяют на две основные группы: неионные и ионные соединения (табл. 3).

В терапии ЖДА и ЖД предпочтение в большей степени отдается соединениям трехвалентного железа с гидроксид-полимальтозным комплексом (ГПК), к которым относятся такие препараты, как Мальтофер, Мальтофер фол и др. Препараты данного соединения обладают рядом преимуществ: повторяют свойства ферритина, физиологически связывающего железо, риск воздействия свободных радикалов очень низок, поскольку железо всасывается в трехвалентном состоянии. Благодаря большому размеру молекул, их пассивная диффузия через мембрану слизистой происходит в 40 раз медленнее по сравнению со скоростью диффузии молекулы гексагидрата железа, Fe (III) из ГПК всасывается в активном абсорбционном процессе, только железосвязывающие белки, присутствующие в гастроинтестинальной жидкости и на поверхности эпителия, могут захватывать Fe (III) из ГПК с помощью конкурентного лигандного обмена. Данные особенности фармакокинетики обеспечивают следующие преимущества: высокую терапевтическую эффективность, высокую безопасность, хорошую переносимость (табл. 4).

Особенно эффективно может быть назначение препаратов железа в сочетании с его сапиментами, в первую очередь фолиевой кислотой и витамином B₁₂, что позволяет быстрее нормализовать уровень гемоглобина и показатели обмена железа [22]. P. Geisser и соавт. показали, что применение препарата Мальтофер фол, содержащего ГПК трехвалентного железа и фолиевую кислоту, у беременных позволяет быстро нормализовать не только ферропоказатели и уровень гемоглобина, но и содержание фолиевой кислоты [23]. Схожие данные обнародовал Veruti E., показавший высокую эффективность назначения ГПК железа в сочетании с фолиевой кислотой в III триместре беременности [24].

Парентеральное введение препаратов железа показано только пациенткам с расстройствами всасывания, непереносимостью энтеральных препаратов, больным с хроническими кровотечениями, при которых потребность в железе не может быть удовлетворена энтеральным путем. Основная опасность парентеральной терапии — развитие анафилактической реакции, особенно такой реакции подвержены пациентки, страдающие коллаgenoзами. В связи с этим для парентерального введения должны использоваться препараты с высокой степенью доказанной безопасности. К таким препаратам может быть отнесен гидроксид-сахарозный комплекс трехвалентного железа (Венофер).

Эффективностью терапии препаратами железа служат следующие критерии: ретикулоцитарная реакция (начало реакции ожидается на 3–4 день от начала терапии, пик на 10–12 день), подъем уровня Hb обычно достигается на 3–4 неделе, исчезновение клинических проявлений ЖДА через 1–2 месяца, преодоление тканевой сидеропении через 3–6 месяцев от начала лечения (контроль по ферритину). Терапия препаратами железа продолжается до тех пор, пока концентрация ферритина не превысит 50 нг/мл.

Таким образом, несмотря на то, что ЖД и ЖДА являются серьезной проблемой здоровья женщин детородного возраста, особенно беременных и кормящих, своевременная диагностика и правильно назначенное лечение позволяют эффективно и быстро ликвидировать данные нарушения, избежав их нежелательных последствий. ■

Литература

1. Danielson B. G., Geisser P., Schneider W. Iron Therapy with Special Emphasis on Intravenous Administration, ISBN3-85819-223-6. 1996.
2. Энциклопедия железа (издание на компакт-дисках). Vifor International, 2008.
3. Chapman, Hall. Iron and women in the reproductive years. Report of the British Nutrition Foundation Task Force. Iron Nutritional and physiological significance. 1995.
4. Breymann C., Major A., Richter C., Huch R., Huch A. Recombinant human erythropoietin and parenteral iron in the treatment of pregnancy anemia: a pilot study // J. Perinat. Med. Vol. 1995, 23: 89-98.
5. Charlton R. W., Bothwell T. H. Definition, Prevalence and Prevention of Iron Deficiency // Clinics in Hematology. 1982. V. 11: 309-325.
6. WHO: The world health report 2002 — Reducing Risks, Promoting Healthy Life.
7. DeMaeyer E. M., Dallman P., Gurney J. M., Hallberg L., Sood S. K., Srikantha S. G. Preventing and controlling iron deficiency anemia through primary health care. World Health Organization Geneva. 1989.
8. Kagamimori S., Fujita T., Naruse Y., Kurosawa Y., Watanabe M. A longitudinal study of serum ferritin concentration during the female adolescent growth spurt // Annals of Human Biology. 1998. Vol. 15: 413-419.
9. WHO. The prevalence of anemia in women: A Tabulation of available information. 1992.
10. WHO. The World Health Report. 1998.
11. Иванян А. Н., Никифорович И. И., Литвинов А. В. Современный взгляд на анемию у беременных // Российский вестник акушера-гинеколога. 1, 2009, с. 17-20.
12. Идеосон Л. И. Гипохромные анемии. М.: Медицина, 1981. 192 с.
13. Коноводова Е. Н., Якунина Н. А. Железодефицитные состояния и беременность // РМЖ. 2010, № 19.
14. Геворкян М. А., Кузнецова Е. М. Анемия беременных: патогенез и принципы терапии // РМЖ. 2011, № 20.
15. Siegenthaler W. Differentialdiagnose innerer Krankheiten. Thieme Verlag, New York: 1994, 4.33-4.35.
16. Breymann C., Honegger C., Holzgreve W., Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia during pregnancy and postpartum // Arch Gynecol Obstet. 2010, Nov, 282 (5): 577-580.
17. Шехтман М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. 2007.
18. Chapman, Hall. Iron and women in the reproductive years. Report of the British Nutrition Foundation Task Force. Iron Nutritional and physiological significance. 1995.
19. Tucker D. M., Sandstead H. H., Penland J. G., Dawson S. L., Milne D. B. Iron status and brain function: serum ferritin levels associated with asymmetries of cortical electrophysiology and cognitive performance // American Journal of Clinical Nutrition. 1984. Vol. 39: 105-113.
20. Oski F. A., Honig A. S., Helu B., Howanitz P. Effect of iron therapy on behaviour performance in non-anemic, iron-deficient infants // Pediatrics. 1983. Vol. 71: 877-880.
21. Lozoff B., Jimenez E., Wolf A. W. Long-term developmental outcome of infants with iron deficiency // New England Journal of Medicine. 1991. Vol. 325: 687-694.
22. Идельсон Л. И. Гипохромные анемии. М.: Медицина, 1981. 192 с.
23. Городецкий В. В., Годулян О. В. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия: лечение и диагностика. Методические рекомендации. М.: Медпрактика-М, 2005.
24. Geisser P., Hohl H., Muller A. Klinische Wirksamkeit dreier verschiedener Eisenpräparate an Schwangeren // Schweiz. Apotheker-Zeitung. 1987. Vol. 14: 393-398.
25. Beruti E. Oral treatment of multi-deficiency anemias of pregnant women with a combination of ferric polymaltose, folic acid and vitamin B₁₂. Study report. 1978.





Мальтофер® Фол

Вкусное и полезное железо

Железа (III) гидроксид полимальтозный комплекс (100 мг)
+ фолиевая кислота (0,35 мг)



- **Высокий профиль безопасности — низкий риск возникновения побочных эффектов³**
- **Быстрое восполнение дефицита железа¹**
- **Лечение и профилактика железодефицитной анемии у женщин и беременных**
- **Оптимальное сочетание железа и фолиевой кислоты в одной таблетке²**




¹ Beruti, E. (1978) Oral treatment of multi-deficiency anemias of pregnant women with a combination of ferric polymaltose, folic acid and vitamin B₁₂. Study report. 2 Geisser, P., Hohl, H., and Mueller, A. (1987) Klinische Wirksamkeit dreier verschiedener Eisenpräparate an schwangeren. Schweiz. Apothek 14: 393-398. 3 Jacobs, P., Wood, I., and Bird A.R. (2000) Better tolerance of iron polymaltose complex compared with ferrous sulfate in the treatment of anemia. Hematology, Vol. 5: 77-83. Информация для специалистов здравоохранения. Рег. уд. П № 011982/01. Имеются противопоказания. Полная информация в инструкции по применению. ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1. Тел.: +7 (495) 933 55 11, факс: +7 (495) 502 16 25. www.takeda.com.ru

Показания: лечение латентного и клинически выраженного дефицита железа, профилактика дефицита железа и фолиевой кислоты, в том числе до, во время и после беременности. Противопоказания: перегрузка железом, нарушение утилизации железа, нежелезодефицитные анемии. Побочные эффекты: очень редко (больше или равно 0,001% и меньше 0,01%) могут отмечаться признаки раздражения желудочно-кишечного тракта, такие как ощущение переполнения, давления в эпигастриальной области, тошнота, запор или диарея, а также аллергические реакции на фолиевую кислоту. Способ применения и дозы: препарат предназначен для приема внутрь. Дозировка препарата и продолжительность терапии зависят от выраженности дефицита железа. Суточная доза препарата может приниматься один раз в день. Мальтофер® Фол в таблетках следует принимать во время или сразу после еды. Их можно разжевывать или глотать целиком. Лечение клинически выраженного дефицита железа: 1 таблетка 1-3 раза в день в течение 3-5 месяцев. После этого прием препарата следует продолжить в течение еще нескольких месяцев для того, чтобы восстановить запасы железа в организме (1 таблетка в день). Беременным женщинам следует принимать 1 таблетку Мальтофер® Фол 2-3 раза в день до нормализации гемоглобина. Затем терапию следует продолжить в дозировке 1 таблетка в день как минимум до родов, для восстановления запасов железа. Для терапии латентного дефицита железа и для профилактики недостаточности железа и фолиевой кислоты пациентам следует принимать 1 таблетку препарата в день. Особые указания: одна таблетка Мальтофер® Фол содержит 0,04 хлебных единиц, что необходимо учитывать при назначении препарата пациентам с сахарным диабетом.

Дата выпуска рекламы: февраль 2013.

Перспективы использования препаратов на основе органических солей кальция. Молекулярные механизмы кальция

О. А. Громова*, **, доктор медицинских наук, профессор

И. Ю. Торшин*, **, кандидат физико-математических наук

Т. Р. Гришина*, **, доктор медицинских наук

А. В. Лисица**, кандидат медицинских наук

* ГБОУ ВПО ИвГМА МЗ РФ,

** РСЦ Международного института микроэлементов ЮНЕСКО, Иваново

Ключевые слова: кальций, органические соли, системная биология, протеомика, биоинформатика.

Несмотря на то, что дефицит кальция является одним из самых распространенных и имеющих серьезные метаболические последствия нутриентных дефицитов, начальные стадии его развития, как правило, диагностируются с опозданием, а мероприятия по коррекции дефицита кальция задерживаются на несколько лет. Ранние симптомы дефицита кальция включают онемение в пальцах рук и ног, судороги и подергивания в мышцах, раздражительность, нарушение когнитивных способностей. Оставаясь без компенсации в течение длительного времени, дефицит кальция приводит к обменным нарушениям, в том числе остеопении и остеопорозу, повышает риск переломов и онкологических заболеваний.

Кальций — повсеместно распространенный химический элемент, участвующий в разнообразных физиологических процессах. Обычно дефицит кальция ассоциируется преимущественно с остеопорозом. Однако современные молекулярно-биологические исследования показали, что круг физиологических эффектов кальция неизмеримо шире, чем роль просто строительного материала для костей. Систематического анализа всего массива молекулярно-биологических, биоинформационных и физиологических данных о кальциевых белках до сих пор не было проведено [1]. Такой

систематический анализ принципиально важен, во-первых, для борьбы с устоявшимися мiskonцепциями вроде «кальциевые белки активируются только в присутствии витамина D», «кальций вызывает атеросклероз и повышает давление» [2, 3], «куда уж кальций-то, и так все хрустит» и т. п. и, во-вторых, для установления перспективных направлений терапевтического применения кальциевых препаратов.

Системно-биологические анализы [4, 5], учитывающие сложную сеть функциональных взаимодействий между сотнями различных белков, ДНК/РНК и других молекул, указывают на сложную пространственно-временную иерархию активации тех или иных групп кальциевых белков. Если, например, сигнальные кальций-зависимые белки «живут» секунды и даже доли секунды, то кальций-зависимые белки дентина зубов и других видов костной ткани обновляются в течение недель и месяцев. Кроме того, другие молекулы и ионы (в частности, ионы магния) непосредственно участвуют в поддержании уровней физиологического распределения кальция по тканям и органеллам каждой клетки и уровням активности кальция.

Установление биологических функций кальциевых белков необходимо для установления ранее неизвестных направлений терапевтического использования препаратов органического кальция — терапия аллергических реакций, преодоление и профилактика болезней зависимости (алкогольной, наркотической, никотино-

вой). Неожиданным результатом анализа всех Ca^{2+} -зависимых белков явилось установление ноотропных, нейропротекторных, гемостатических ролей кальция.

При анализе 23 500 белков протеома человека было установлено, что функции 2145 белков в той или иной мере зависят от уровня содержания кальция в организме (например, изменяются уровни экспрессии белка), а 625 из 2145 белков непосредственно связывают ион Ca^{2+} как кофактор. В целом ионы кальция необходимы для функционирования многочисленных мембранных белков (как правило, белков-рецепторов) и внутриядерных белков (белки транскрипции и метаболизма ДНК). Кроме того, ионы кальция принимают значительное участие в процессах межклеточной адгезии и формирования структуры соединительной ткани, регуляции клеточного апоптоза и воспаления, синаптической трансмиссии и роста аксонов (рис.). При дефиците кальция активность всех этих процессов будет нарушаться.

Проведенный анализ позволил установить группы тех функций белков, активность которых в существенной степени зависит преимущественно от кальция. Результаты указывают на перспективы исследований ноотропных, нейропротекторных, нейротрансмиттерных, гемостатических ролей кальция; изучение взаимосвязей между обеспеченностью кальцием и формированием болезней зависимости, аритмии, нарушениями иммунитета, воспаления и аллергических



Рис. Молекулярно-физиологические роли кальций-связывающих белков. Размеры сектора соответствуют числу различных типов белков, выполняющих соответствующую данному сектору функцию

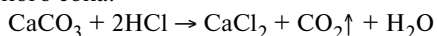
реакций, состоянием кожи и ряда других.

Таким образом, результаты проведенного анализа указывают на достаточно широкий круг заболеваний, одной из важнейших патогенетических причин которых может являться дефицит кальция, оказывающий негативное влияние на биологическую активность сотен соответствующих Ca^{2+} -зависимых белков.

Восполнение дефицита кальция может быть предпринято с использованием препаратов на основе различных солей кальция. Существенной проблемой для проведения наиболее эффективной для пациента компенсации диетарного дефицита кальция является выбор наиболее приемлемого препарата, основанный на понимании существенных различий между фармакологическими субстанциями кальция. Для принятия эффективного решения о выборе наиболее подходящего для пациента препарата кальция врачу необходима информация о фармакокинетике и фармакодинамике различных соединений кальция. Ранее нами была проанализирована доказательная база по использованию неорганических (карбонат, фосфат) и органических солей кальция (цитрат кальция, глюконат кальция, лактат кальция и др.); сформулированы современные принципы коррекции дефицита кальция, показано преимущество использования органических солей кальция в клинической практике и лучшее усвоение органических солей по сравнению с неорганическими [1].

Усвоение карбоната кальция в значительной степени зависит от кислотности желудка (лучшее усвоение наблю-

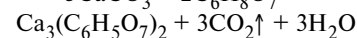
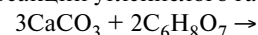
дается при более низких pH) — ведь карбонат кальция нерастворим в воде и его усвоение в организме происходит исключительно за счет взаимодействия с хлороводородной кислотой желудочного сока:



При поступлении карбоната кальция внутрь в составе твердых лекарственных форм (таблетки, драже, капсулы), а также в форме порошков данная реакция, проходящая с образованием углекислого газа, происходит в желудке. При этом расходуется часть соляной кислоты желудочного сока, необходимого для переваривания пищи. При приеме карбоната кальция в количестве 1000 мг (типичная дозировка таблеток карбоната кальция) образуется углекислый газ в количестве 0,01 моль (что соответствует приблизительно 220 мл). Такой объем углекислого газа в желудке будет вызывать чувство распирающего, желудочно-кишечный дискомфорт и отрыжку углекислым газом. При наличии в желудке эрозивных повреждений растягивание слизистой желудка вследствие накопления углекислого газа крайне нежелательно. При белковом питании упоминаемый выше антацидный эффект карбоната кальция приводит к задержке пищевого транзита в желудке.

Кальций Сандоз® Форте содержит карбонат кальция и органическую соль кальция — лактоглюконат. Препарат выпускается в форме шипучих таблеток для приготовления раствора для питья. В 1 таблетке содержится смесь 1132 мг лактоглюконата кальция и 875 мг карбоната кальция (суммарно 500 мг элементарного кальция), наряду с 1662 мг лимонной кислоты. Следует подчер-

кнуть, что пациент получает эти 500 мг Ca^{2+} именно в виде раствора для питья. Во время приготовления водного раствора из таблеток происходит полное (100%) необратимое химическое взаимодействие карбоната кальция с лимонной кислотой с образованием цитрата кальция и улетучиванием из получаемого раствора образующегося при реакции углекислого газа:



Эта химическая реакция хорошо известна из общей химии и обусловлена вытеснением более слабой угольной кислоты более сильной лимонной [6]. Вследствие того, что углекислый газ удаляется из раствора практически полностью, данная реакция протекает необратимо и весь карбонат кальция переходит в органический цитрат кальция, который и поступает в организм пациента.

Лимонная кислота входит в состав 1 таблетки препарата в количестве 1662 мг, что достаточно для полного растворения карбоната кальция в составе таблетки: в соответствии с приведенным выше уравнением реакции, для растворения 875 мг карбоната кальция достаточно около 1200 мг лимонной кислоты в виде моногидрата. При растворении таблетки препарата Кальций Сандоз® Форте в воде в полученном растворе оказываются катионы кальция в окружении анионов органических кислот (цитрата, лактата и глюконата), которые стабилизируют ионы кальция в растворе и обеспечивают хорошую биодоступность ионизированной формы кальция [7].

Свойства смеси солей в основе препарата Кальций Сандоз® Форте были изучены в экспериментальных и клинических исследованиях. Исследование всасывания кальция из четырех различных добавок проводилось при прохождении через динамическую, управляемую компьютером модель ЖКТ. Было установлено, что биодоступность (абсорбция, всасывание) кальция убывала в ряду Са лактат-глюконат > Са лактат > Са цитрат > Са карбонат. При этом для всех органических солей (лактат-глюконат, лактат, цитрат) биодоступность кальция была одинаковой вне зависимости от приема пищи [8–10].

Одним из важных результатов анализа является установление кальций-зависимых белков, осуществляющих эффекты витамина D. Традиционно принято считать, что витамин D влияет на обмен кальция, а кальций прак-

тически не влияет на биологические эффекты витамина D. В действительности системно-биологические данные показывают, что взаимодействие между кальцием и витамином D двупаправлено. С использованием биоинформационного анализа эффектов витамина D было установлено, что рецептор витамина D может потенциально воздействовать на экспрессию 7835 генов человека. Среди этих генов только 525 (25%) генов кодируют кальций-зависимые белки.

Экспрессия 75% Са-зависимых белков (1620 из 2145 белков) не зависит от витамина D, что указывает на необходимость персонализированного и отдельного назначения препаратов органического кальция и витамина D.

С практической точки зрения особенно важно, что витамин D в гипердозах (20–4500 от рекомендуемого суточного потребления в 400 МЕ/сут) вызывает общеизвестную симптоматику интоксикации (повышение внутричерепного давления), требующую срочного проведения гемодиализа. В РФ описаны «вспышки» гипervитаминоза D, вызванного употреблением в пищу растительного масла с добавками концентрата эргокальциферола. По этой причине гипердозирование витамина D является опасной практикой и без точной диагностики выраженного гиповитаминоза D назначение витамина D подряд всем пациентам неоправданно.

В заключение следует рассмотреть устоявшийся стереотип о необходимости совместного приема витамина D и кальция. Часто в состав того или иного препарата кальция входят одновременно и кальций (как правило, карбонат кальция) и витамин D. Цель одновременного приема заключается в том, что витамин D стимулирует повышение экспрессии кальций-транспортирующих ионных каналов в различных типах клеток. Однако осуществление биологических эффектов витамина D занимает определенное время. Во-первых, витамин D, обычно используемый в форме холекальциферола (витамин D₃), должен трансформироваться в активные формы в печени и в почках, что занимает не менее 2–3 часов. Затем активные формы витамина D (25-гидроксивитамин D, 1,25-дигидроксивитамин D) должны транспортироваться к целевым клеткам и стимулировать процессы экспрессии кальциевых каналов. Данный процесс займет еще 1–2 часа. В то же время пик концентрации каль-

ция в плазме крови при пероральном приеме достигается уже через 1–2 часа, после чего уровни кальция в плазме начинают падать.

Очевидно, что за 1–2 часа витамин D₃ не успеет проявить свои биологические эффекты, способствующие усвоению кальция. По этой причине, с точки зрения фармакокинетики, представляется более рациональным не одновременный, а отдельный прием кальция и витамина D. Сначала принимается витамин D (причем, желательно, в активной форме), а затем, через 3–4 часа, препарат кальция. При таком способе приема фармакокинетический эффект витамина D на всасывание кальция будет максимален. Иначе говоря, прием витамина D за несколько часов до приема препарата кальция как бы подготавливает клетки организма к более полноценному усвоению кальция.

Заключение

Веками в медицине использовалась коррекция кальция для терапии самых различных патологий с использованием лечебных и лечебно-столовых минеральных вод. Современная доказательная медицина показала, что нарушения минерального обмена, в том числе дефицит кальция, сопровождают «болезни цивилизации» и повышают риск коморбидных состояний (артериальная гипертензия и атеросклероз часто коморбидны с остеопорозом, сахарным диабетом 2-го типа, ожирением, онкологическими заболеваниями и т. д.). Очевидно, что столь важный элемент, обслуживающий более 2000 белков, функция которых зависима от обеспеченности организма кальцием, не может быть «предан гонениям» вследствие тех или иных предубеждений или, попросту, вследствие низкой информированности в этой области. Наметившийся в последние годы тренд сокращения потребления молочных продуктов и настороженного отношения к препаратам кальция при этих патологиях очевидным образом противоречит результатам системно-биологического анализа ролей кальциевых белков и данным доказательной медицины.

Любому практикующему врачу необходимо ясно осознавать роль обеспеченности кальцием и роль двигательной активности пациента для нормальной компартментализации кальция в организме. Такая симптоматика, как хруст в суставах, позвоночнике

при движении, кальцификация атеросклеротических бляшек на дуге аорты и в других сосудах (по данным ангиографии и аускультации), имеет максимальное распространение среди пациентов, ведущих малоподвижный образ жизни и потребляющих недостаточное количество кальция. Важным условием «кальцификации» является наличие у пациентов хронического воспаления на поверхности эндотелия сосудов и на поверхности суставов. По результатам проведенного анализа очевидно существование большой группы кальций-связывающих ферментов (5-липоксигеназы, фосфолипазы и др.), преобразующих омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и направляющих каскад арахидоновой кислоты по пути не увеличения, а остановки (разрешения) воспаления, равно как и других кальций-зависимых процессов регуляции воспаления. ■

Литература

1. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гоголева И.В., Гришина Т.Р., Керимкулова Н.В. Органические соли кальция: перспективы использования в клинической практике // РМЖ. Клиническая фармакология. 2012; 28: 1407–1411.
2. Торшин И.Ю., Громова О.А. 25 мгновений молекулярной фармакологии. А-гриф, 2012, 688 с.
3. Wang L., Manson J.E., Buring J.E., Lee I.M., Sesso H.D. Dietary intake of dairy products, calcium, and vitamin D and the risk of hypertension in middle-aged and older women // Hypertension. 2008; 51 (4): 1073–1039 doi.
4. Torshin I. Yu. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. Nova Biomedical Books, NY, USA (2007), ISBN 1–60021–752–4.
5. Isalan M. Systems biology: A cell in a computer // Nature. 2012, Aug 2; 488 (7409): 40–41.
6. Некрасов Б.В. Основы общей химии. М.: 1969; 857.
7. Rosenthaler J. Absorption of calcium. In vivo experiments with mice and dogs (45)-calcium as marker. Sandoz Ltd. 4002 Basel Switzerland, February 1971.
8. Availability for absorption of calcium from four calcium supplements during passage through an in vitro gastrointestinal model (TIM-1). TNO Nutrition and Food Research Institute, Zeist, The Netherlands, 2003.
9. Brink E.J., van den Heuvel E.G., Muijs T. Comparison of Six Different Calcium Sources and Meal Type on True Fractional Calcium Absorption in Postmenopausal Women. Current Topics in Nutraceutical Research Volume 1, Number 1, pp. 161–168 (2003).
10. Nabeshima Y. Regulation of calcium homeostasis by alpha-Klotho and FGF23. Clin Calcium. 2010;20 (11): 1677–85 doi.

Кальций Сандоз® Форте

Крепость ваших костей

- Кальций Сандоз® Форте обеспечивает лучшую* усвояемость и биодоступность кальция благодаря уникальной комбинации органических солей**.
- Удобная форма выпуска: шипучая таблетка растворяется в воде.
- Кальций Сандоз® Форте – эксперт по кальцию с 1927 г. (85 лет экспертизы).

Кальций Сандоз® Форте

500 мг
кальция карбонат +
кальция лактоглобулин
таблетки шипучие
для профилактики
и лечения дефицита
кальция
20 таблеток шипучих
SANDOZ

Реклама. РУ. ЛП-000343. RU1212070088
Материал предназначен для медицинских
и фармацевтических работников

* по сравнению с карбонатом кальция¹

** при растворении таблетки прекурсора Кальция Сандоз® Форте в воде в полученном растворе оказываются катионы кальция в окружении анионов органических кислот (цитрата, лактата и глюконата), которые стабилизируют ионы кальция в растворе¹

¹ Громова О.А., Торшин И.Ю., Гоголева И.В., Гришина Т.Р., Керимкулова Н.В. Органические соли кальция: перспективы использования в клинической практике. РМЖ. Клиническая фармакология – 2012; 28: 1407-11.

a Novartis company

 **SANDOZ**

123317, г. Москва, Пресненская набережная, д. 8, стр. 1, комплекс «Город столиц», 8–9 этаж, ЗАО «Сандоз», тел.: +7(495) 660-75-09, www.sandoz.ru

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА,
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ

Нерешенные проблемы и новые возможности в терапии хронического запора

В. И. Симаненков, доктор медицинских наук, профессор

Е. А. Лутаенко, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург

Ключевые слова: запор, слабительные, прукалоприд, лактулоза, бисакодил, энтерокинетик, 5-HT₄ рецепторы, прокинетики.

Запор, или констипация (лат. *constipatio*), — хроническая дисфункция кишечника, характеризующаяся более длительными по сравнению с нормой интервалами между дефекациями, затрудненной дефекацией, недостаточным опорожнением кишечника и уплотнением стула. Под термином «запор» (констипация, обстипация) понимается стойкое или интермиттирующее нарушение функции опорожнения кишечника, под синдромом запора — интегральный комплекс различных, как правило, субъективных, симптомов, связанных с нарушением процесса опорожнения кишечника [1]. До недавнего времени считалось, что хроническим запором (ХЗ) в среднем страдает около 12% взрослого населения во всем мире [2, 3]. По некоторым данным, сегодня только в Великобритании более 50% населения причисляет себя к страдающим запорами; в Германии это число составляет 30%, а во Франции — около 20%. В России же, по данным одного из исследований, на запор жалуются 34,3% населения, а соответствуют Римским критериям III (2006 г.) 16,5% [4].

В настоящее время по данным литературы, а также и в практическом здравоохранении наличие запора все еще определяют по нормам, предложенным А. М. Connell и соавт., — частота дефекаций от 3 раз в сутки до 3 раз в неделю, то есть наличие запора фиксируется при дефекации реже трех раз в неделю [5]. Однако только редкость опорожнения не может быть универсальным и достаточным критерием наличия запора: обязательно должно учитываться наличие неполного опорожнения кишечника, затруднений при дефекации со скудным выделением, как правило, твердого и фрагментированного по типу

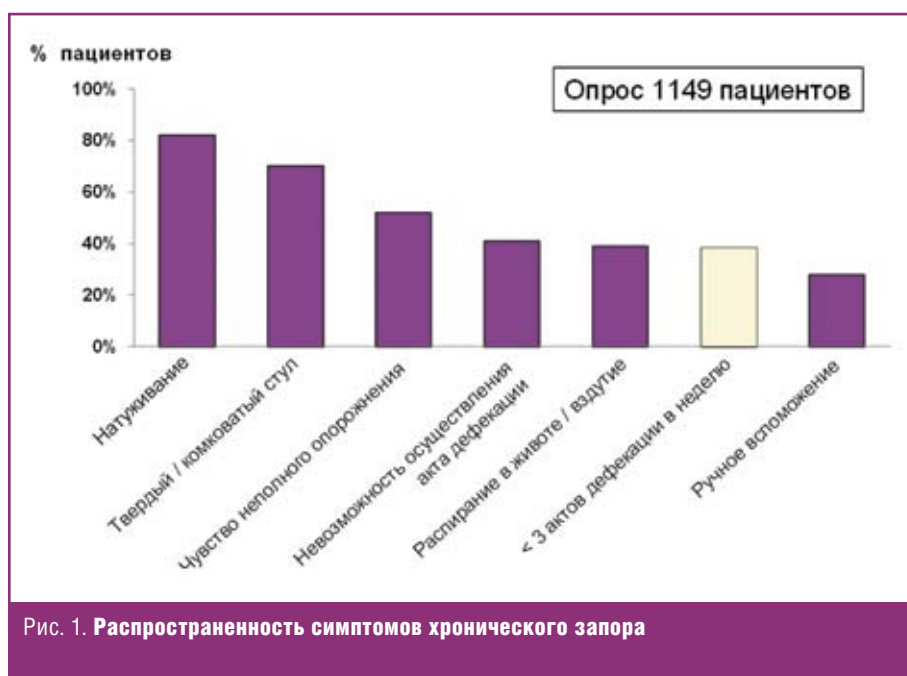


Рис. 1. Распространенность симптомов хронического запора

«овечьего» содержимого кишечника. Более половины пациентов с ХЗ могут испытывать необходимость в интенсивном и длительном, а иногда и безрезультатном натуживании, ощущать чувство неполного опорожнения кишечника, неприятные, а подчас и болевые ощущения при дефекации. При этом именно жалобы на необходимость длительного натуживания и малорезультативная дефекация являются наиболее показательными и достоверными признаками наличия запора (чувствительность 94%) [6].

По данным опроса 1149 человек, 27,2% сообщают о запоре и 14,9% удовлетворяют Римским критериям III (2006 г.) для ХЗ. Частота у женщин приблизительно в 2 раза выше, чем у мужчин. При этом симптом редкого стула не является самым распространенным и примерно вдвое уступает по частоте натуживанию (рис. 1) [7].

В Римский консенсус III (2006 г.) по проблемам функциональных заболеваний ЖКТ в определение ХЗ вошли следующие симптомы:

- менее 3 дефекаций в неделю;
- отделение кала большой плотности;
- отсутствие ощущения полного опорожнения кишечника после дефекации;
- наличие чувства блокировки содержимого в прямой кишке при потугах;
- необходимость в сильных потугах;
- необходимость пальцевого удаления содержимого из прямой кишки, поддержки пальцами тазового дна и др.

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра запор занимает отдельную позицию — К 59.0.

Для понимания механизмов развития заболевания и причин подчас невысокой эффективности терапии необходимо охарактеризовать некоторые физиологические механизмы, которые обеспечивают нормальную деятельность желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), его моторную активность. Во-первых, это наличие в кишечнике содержимого, которое по количеству и качеству является физиологическим раздражителем для перистальтики. Также существует

Основные продукты питания, способствующие опорожнению кишечника (Л. Ф. Фирсов)			Таблица
Действующее начало	Механизм послабляющего действия	Продукты	
Пищевые волокна	Набухание клетчатки и увеличение за счет этого кишечного содержимого	Хлеб из муки грубого помола, капуста, морковь, огурцы, свекла, шпинат, кабачки, редис, горох, бобы, фасоль, сухофрукты, овес, орехи	
Левулеза, декстроза, фруктоза	Усиление секреции пищеварительных желез, стимуляция перистальтики за счет образования кислот брожения	Мед, тростниковый и свекловичный сахар, виноград, чернослив, курага, сладкие сорта яблок, слив, груши, персики, дыня, тыква, крыжовник, черника, абрикосы, финики	
Органические кислоты	Усиление перистальтики	Кисломолочные продукты, квас, квашеные и маринованные овощи, цитрусовые	
Жирные полиненасыщенные кислоты, жирные и эфирные масла	Возбуждение перистальтики, облегчение продвижения содержимого кишечника, желчегонное действие	Оливковое, подсолнечное, кукурузное, соевое, пальмовое масла, рыбий жир, орехи, пряности	

ряд других механизмов: а) наличие ненарушенного мышечного аппарата, внешней и собственной иннервации кишок; б) сохранность эндокринной и паракринной регуляции; в) наличие нормального рефлекса со стороны прямой кишки и ненарушенной функции мышц тазового дна; г) отсутствие препятствий для перистальтики [8].

Нарушения в системе, обеспечивающей нормальную моторную функцию кишечника, могут приводить к формированию ХЗ, так как в основе любого вида запора лежит тот или иной вид нарушения моторики толстой кишки — дискинезия, которая играет ведущую роль в его патогенезе. Следует отметить, что как гипомоторная, так и гипермоторная дискинезия (последняя даже на 20–25% чаще) могут приводить к ХЗ. Кроме того, важное значение в механизме опорожнения кишечника имеет нормальное функционирование прямой кишки, анального сфинктера, мышц тазового дна, брюшной стенки. Известно, что дефекация — это акт произвольный и подавляемый, зависящий не только от чисто биологических составляющих, но и от социальных условий. Нарушение ритма опорожнения кишечника, подавление безусловных (гастроколитический, ортостатический) физиологических рефлексов приводит к повышению порога чувствительности, скоплению кала в прямой кишке, нарушению ее пропульсивной функции. Характерно, что при данном виде запора нарушения двигательной функции других отделов толстой кишки, как правило, не выявляются [9].

Немаловажное значение имеет и координация деятельности мышц тазового дна. При наличии дисфунк-

ции лобково-прямокишечных мышц и (или) наружного сфинктера прямой кишки может также появиться расстройство дефекации, выражающееся в чувстве неполного опорожнения прямой кишки. Такой вид запора еще называют «мышечным» [5].

Кроме того, различают функциональный и органический (механический) запоры, кишечные и внекишечные обстипации, запоры, при нормальном и расширенном размерах толстой кишки, первичные, вторичные, идиопатические, запоры, подразделяющиеся по топографическому принципу, в соответствии с «функциональными единицами» толстой кишки [5, 10].

При идиопатическом виде запора самое тщательное исследование не позволяет установить причину обстипации. Идиопатическая форма ХЗ сопровождается патологическими изменениями в нервно-мышечном аппарате толстой кишки, снижением ее пропульсивной активности, стимулируемой приемом пищи [8].

Пациенты с ипохондрическими соматоформными личностными расстройствами характеризуются изменениями психики, выражающимися в фиксации больного на деятельности кишечника, в непомерных требованиях, предъявляемых к регулярности стула. Больные часто истязают себя разного рода манипуляциями с целью более полного опорожнения кишечника, злоупотребляют клизмами, слабительными, нарушают нормальный рефлекс опорожнения прямой кишки. Задержка стула, обычно проявляющаяся после опорожнения со слабительным или клизмы, психологически травмирует пациентов, заставляет их принимать

дополнительные дозы слабительных, что в результате может привести к устойчивому диарейному синдрому (кишка теряет способность всасывать воду), потере жидкости, электролитов, особенно калия. Создается «порочный круг», еще более усугубляющий синдром запора с выраженными общими явлениями, вплоть до обезвоживания, гипокалиемических параличей, повышения остаточного азота в крови.

Все чаще основной причиной запорного синдрома становится синдром раздраженного кишечника (СРК). В условиях нервно-эмоциональной перегрузки, стресса, особенно хронического, нарушается деятельность центральной и вегетативной нервной систем, что приводит к нарушению баланса катехоламинов, биогенных кининов, кишечных гормонов (мотилина), эндогенных опиоидов и влечет за собой дисрегуляцию деятельности кишечника, главным образом его моторики (первичная дискинезия толстой кишки) [5].

Определенное значение имеет также изменение порога чувствительности висцеральных рецепторов, которые определяют моторно-эвакуаторную функцию кишечника. Большую роль в развитии ХЗ на фоне СРК играет нарушение режима питания и опорожнения кишечника, а также характер питания. Среди особенностей клинической картины обстипации, развившейся на фоне СРК, необходимо в первую очередь отметить болевой синдром, купируемый после акта дефекации, небольшой объем стула, фрагментацию его по типу «овечьего», отделение большого количества слизи [11].

Лечение больных хроническим запором

Лечение ХЗ требует значительных усилий, прежде всего, от самого пациента. Лишь при строгом выполнении всех рекомендаций возможно реальное достижение соответствующего эффекта. Началом лечения ХЗ является изменение пищевого поведения и структуры питания. Необходимо увеличить в рационе содержание балластных веществ и ввести продукты, стимулирующие двигательную активность толстого кишечника (табл.).

Обязательным условием успеха терапии ХЗ является употребление большого количества жидкости, необходимое для улучшения эффекта пищевых волокон и других балластных веществ. При длительном течении запора или в случае неэффективности диетотерапии назначают пищевые волокна, пшеничные отруби или семена льна, *Plantago ovata*. Из рациона исключают хлеб из муки высшего сорта,

сдобу, жирные сорта мяса, копчености, консервы, острые блюда, шоколад, крепкий кофе, крепкий чай. Ограничивается потребление каш из манной крупы, риса, вермишели, картофеля. Не рекомендуются продукты, вызывающие повышенное газообразование (бобовые, капуста, щавель, шпинат, яблочный и виноградный соки). Исключаются из рациона продукты, богатые эфирными маслами (редька, репа, лук, чеснок, редис).

В тех случаях, когда изменение образа жизни и диеты оказывается неэффективно, следующим вариантом лечения обычно являются слабительные средства. Несмотря на широкое использование слабительных, надежная, научно-обоснованная информация об оценке их пользы для пациента недостаточна [12]. По данным Всемирной организации гастроэнтерологов, высокий уровень доказательности (уровень рекомендаций I и степень доказательности A) из группы слабительных препаратов имеет только полиэтиленгликоль (ПЭГ) [13]. Традиционные слабительные средства работают у многих, но не у всех пациентов и для некоторых больных неприемлемы из-за побочных эффектов, неприятного вкуса или особенностей применения [14].

Слабительные средства подразделяются на отдельные группы в зависимости от механизма их действия:

1. Средства, увеличивающие объем содержимого кишечника [12].

Псиллиум (оболочка семян подорожника), метилцеллюлоза.

Задерживают воду в содержимом кишки, смягчают консистенцию стула, увеличивают объем стула и усиливают моторику.

Начало действия наблюдается через 12–72 ч после приема.

Используется в качестве начального средства, возможно ежедневное использование и использование во время беременности.

Нежелательные явления: вздутие, метеоризм, абдоминальная боль, механическая обструкция при недостаточном приеме жидкости, нарушение всасывания кальция и железа.

Сложности в применении: необходимость приема больших объемов жидкости, отсроченность и непредсказуемость эффекта, необходимость приготовления [15].

2. Средства, размягчающие стул [12].

Минеральные и др. масла.

Действуют, в основном, как поверхностно-активные вещества. Увеличивают содержание воды в стуле, смягчая его.

Начало действия наблюдается через 6–8 ч после приема.

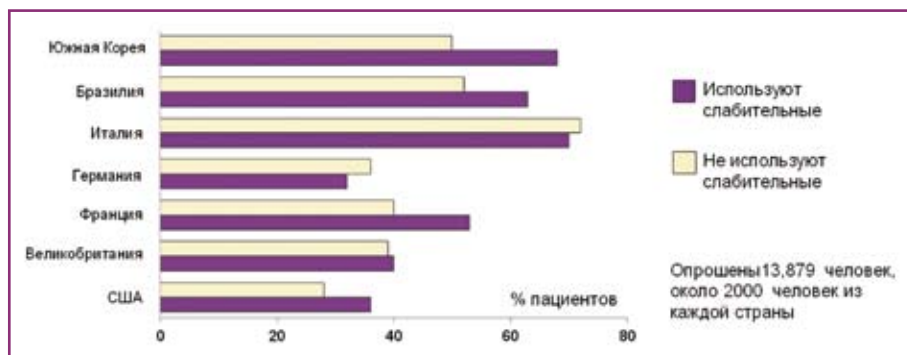


Рис. 2. Данные опроса пациентов. Указан процент пациентов в каждой стране, у которых симптомы запора сохраняются еженедельно

Минимальная роль в лечении запора в амбулаторных условиях.

Нежелательные явления: спастические боли в животе, электролитные нарушения.

Противопоказаны пациентам с острой кишечной непроходимостью или при подозрении на нее.

3. Осмотические средства [12].

Соли (сульфат магния и др.), сахара (лактозула и др.), полиэтиленгликоль.

Удерживает воду в просвете кишки с помощью осмотического градиента.

Начало действия для лактулозы и ПЭГ наблюдается через 24–48 ч после приема. Для солевых средств — через 0,5–3 ч.

ПЭГ и лактулоза могут использоваться при беременности.

Лактулоза обеспечивает ограниченный эффект при запоре, и большинство сравнительных данных указывают, что ее эффективность меньше, чем у ПЭГ [14].

Нежелательные явления: солевые агенты — электролитные нарушения, полиэтиленгликоль: вздутие в животе, диарея, сахара — электролитные нарушения, вздутие, диарея, спастические боли в животе, для лактулозы возможна потеря эффекта при замедленном транзите вследствие разрушения бактериями [14].

Сложности в применении: неприятный вкус, отсроченность и непредсказуемость эффекта [16].

4. Стимулирующие средства [12].

Производные дифенилметана (бисакодил, пикосульфаты), антрахиноны (сенна и др.).

Снижают всасывание воды и электролитов и увеличивают их секрецию в просвет кишки, а также стимулируют мизентерические нервные сплетения толстой кишки [14].

Начало действия для бисакодила наблюдается через 6–10 ч, для сенны — через 6–12 ч.

Бисакодил и сенна используются для лечения эпизодического (не хронического) запора.

Нежелательные явления: электролитные нарушения, меланоз кишки (антрахиноны), обезвоживание, потенциал для злоупотребления, абдоминальный дискомфорт и боли [14].

Сложности в применении: привыкание [16].

Фактически все стимулирующие средства вызывают кратковременную, а при длительном приеме постоянную секреторную диарею, приводящую к излишней потере жидкости и электролитным нарушениям, прежде всего к гипокалиемии. Ионы калия наряду с прочими механизмами поддерживают тонус гладкой мускулатуры кишечника, поэтому снижение концентрации калия в крови неизбежно приводит к гладкомышечной релаксации и усилению запора, если он вызван гипотонусом кишечной стенки. Нарушение жидкостного гомеостаза способствует развитию вторичного гиперальдостеронизма, что, в свою очередь, также сопровождается потерей калия, и порочный круг замыкается. Это один из основных механизмов привыкания и усиления запоров при длительном использовании всех секреторных слабительных [15].

Лечение слабительными средствами зачастую не приводит к устранению всех симптомов запора. Например, в международном исследовании, включавшем 13879 человек в 7 странах мира, было установлено, что прием слабительных не уменьшает частоту симптомов по сравнению с пациентами, которые их не принимают (рис. 2) [17].

Степень ухудшения качества жизни при запоре сопоставима с пациентами с гастроэзофагеальным рефлюксом, гипертензией, диабетом и депрессией [18]. Так, в исследовании 557 пациентов с ХЗ согласно Римским критериям III более половины опрошенных сообщили, что запор в некоторой степени, значительно или чрезвычайно влияет на их качество жизни.

Большинство опрошенных сообщили, что запор чрезвычайно, значительно или в некоторой степени влияет на их повседнев-

невную активность [19]. Пациенты принимали различные рецептурные и безрецептурные слабительные средства, и около половины из них не были удовлетворены лечением, главным образом из-за недостаточной эффективности. Еще большее количество пациентов не удовлетворены из-за низкой предсказуемости эффекта, неэффективности в лечении сопутствующих симптомов и неэффективного устранения вздутия [19].

Среди наиболее важных свойств препарата в лечении запора пациенты указали эффективное устранение симптомов (натуживание, твердый, редкий стул), улучшение качества дефекаций, переносимость, предсказуемость, устранение сопутствующих симптомов, возможность длительного использования и устранение вздутия. Средства, соответствующие хотя бы нескольким из этих свойств, будут играть значительную роль в терапии запора [19].

Совсем недавно опубликованные результаты крупного исследования-опроса 1355 пациентов с ХЗ в 10 странах Европы показали, что только 28% пациентов, принимающих слабительные средства, удовлетворены этим лечением. Не было отмечено связи между степенью удовлетворенности и типами слабительных средств. Кроме того, на вопрос о заинтересованности в других средствах лечения 89% пациентов, неудовлетворенных терапией слабительными, ответили утвердительно. Интересно, что даже среди пациентов, которые были удовлетворены слабительными препаратами, 72% заявили о том, что они заинтересованы в других средствах лечения [20].

Несколько новых фармакологических классов, не относящихся к группе слабительных, были исследованы у пациентов с запором. Среди них антагонисты опиоидных рецепторов, нейротрофины, активаторы хлорных каналов, активаторы гуанилатциклазы С и серотонинергические энтерокинетики [14]. Из них в Российской Федерации разрешен к применению только представитель серотонинергических энтерокинетиков — прукалоприд.

Известно, что моторика регулируется благодаря двум видам иннервации ЖКТ: внешней и внутренней.

Внешняя иннервация осуществляется симпатической и парасимпатической нервной системами, оказывающими антагонистическое влияние на желудочно-кишечную моторику. Симпатическая нервная система вызывает расслабление мускулатуры ЖКТ, парасимпатическая — ее сокращение.

Внутренняя иннервация представлена интрамуральными (автономными и вставочными) нейронами, объединенными в подслизистое и мышечное сплетения.

Мышечное сплетение (ауэрбаховское) содержит нейроны, способные оказывать стимулирующее и ингибирующее влияние на мышечное волокно. Благодаря наличию интрамуральных нейронов в мышечном сплетении моторика ЖКТ может регулироваться автономно при полном выключении симпатической и парасимпатической системы.

Внутренняя иннервация обеспечивается действием интрамуральных нейромедиаторов. Классическими медиаторами являются:

- ацетилхолин для холинергических нейронов;
- серотонин для серотонинергических нейронов;
- АТФ для пуринергических нейронов (пуринергическая система оказывает ингибирующее влияние на тонус гладкомышечных волокон).

К новым медиаторам относятся нейрорепептиды:

- вазоактивный интерстициальный пептид, который может активировать и ингибировать нейроны мышц;
- соматостатин, который может ингибировать и стимулировать интрамуральные нейроны;
- субстанция Р, которая возбуждает интрамуральные нейроны;
- энкефалины, модулирующие активность интрамуральных нейронов.

Усиление моторики наблюдается при стимуляции парасимпатических (через ацетилхолин), дофаминовых и серотониновых рецепторов, ослабление — при стимуляции симпатической нервной системы.

Серотонин — это индолэтиламин, сформировавшийся в биологических системах из аминокислоты L-триптофана. Он, как и гистамин, обнаруживается в растениях, в тканях животных, ядах, секретах. После синтеза свободный амин либо запасается в клетках и тканях, либо быстро инактивируется путем окисления, катализируемого ферментом моноаминоксидазой. У человека более 90% серотонина в организме обнаруживается в энтерохромаффинных клетках ЖКТ.

Серотонин оказывает множество различных эффектов на функции кишечника и имеет большое влияние на чувствительность, секрецию и моторику [21].

К настоящему времени описано 14 типов серотониновых (5-НТ) рецепторов. Наибольшее количество информации, связанной с функциями ЖКТ в норме и при патологии, накоплено в отношении 5-НТ₃ и 5-НТ₄ рецепторов [21, 22].

5-НТ₄ рецепторы (серотониновые рецепторы 5-НТ₄ типа) усиливают перистальтику, вызывая сочетанное сокращение кишки проксимальнее ее содержимого и расслабление, соответственно, дистальнее. Это достигается посредством регуляции выделения других нейротрансмиттеров (возбуждающих и тормозных), прямо вовлеченных в моторику ЖКТ (ацетилхолин и др.) [21].

Серотонинергические энтерокинетики стимулируют 5-НТ₄ рецепторы, усиливая перистальтический рефлекс, демонстрируя эффективность в лечении ХЗ.

Прукалоприд — первый высокоселективный агонист 5-НТ₄ рецепторов, сродство которого к этим рецепторам как минимум в 200 раз выше, чем к другим [14].

Препарат был оценен в трех рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследованиях с идентичным дизайном. В них участвовали 1924 пациента с длительным (в среднем 20 лет) анамнезом запора и неэффективностью предшествующей терапии у большинства [23]. В течение 12 недель исследований в группе, принимавшей прукалоприд в дозе 2 мг/день, у 23,6% пациентов была достигнута нормализация стула (≥ 3 полных произвольных дефекаций в неделю), а у 73% отмечен клинически значимый эффект — увеличение на ≥ 1 произвольной дефекации в неделю [24].

Кроме того, в этих исследованиях, при оценке действия препарата на симптомы запора, было установлено, что прукалоприд в сравнении с плацебо значимо уменьшает твердость стула, натуживание, чувство неполного опорожнения и др., а также сопутствующие абдоминальные боль, дискомфорт и вздутие [25].

Наиболее частыми нежелательными явлениями при приеме прукалоприда были головная боль, тошнота, диарея и абдоминальные боли. В большинстве случаев эти эффекты были мягкой и умеренной степени. Частота отмены лечения из-за нежелательных явлений в группе прукалоприда 2 мг составила 5,9%, а в группе плацебо 3,6%. Кроме того, большая часть этих побочных эффектов носила временный характер. При их оценке за 12 недель исследования без учета первого дня их частота в группе прукалоприда 2 мг не отличалась от группы плацебо [26].

В открытом наблюдении, в которое перешли пациенты из клинических исследований, препарат принимался до 2,5 лет. В течение этого времени уровень удовлетворенности терапией поддерживался на стабильно высоком уровне [27].

Учитывая высокую распространенность запора среди пожилых (до 50%), важно, что прукалоприд в специальных исследованиях оказался эффективным у этой группы пациентов [28].

В настоящее время прукалоприд включен в рекомендации по лечению ХЗ Всемирной гастроэнтерологической организации (уровень рекомендаций I и степень доказательности A) [13], Национального института клинического мастерства Великобритании (National Institute for Clinical Excellence, NICE) [29], а также в схемы лечения запора гастроэнтерологов Европы [30] и Канады [31].

Накопленный к настоящему времени практический опыт авторов подтверждает эффективность прукалоприда в устранении симптомов запора и его хорошую переносимость у пациентов с различной длительностью и выраженностью заболевания.

Лечение пациентов с ХЗ должно базироваться на его собственной оценке симптомов и влияния этих симптомов на качество жизни.

Для успешной терапии необходимо уточнить ожидания пациента от принимаемых мер. Установка реалистичных целей ведет к удовлетворенности лечением и способствует лучшему результату. Ожидает ли пациент полного устранения симптомов? Хочет ли он или она избежать нежелательных явлений? Возможно, цель просто в том, чтобы вести нормальный образ жизни, не будучи «привязанным» к туалету? Необходима оценка вариантов лечения вместе с пациентом, включая ожидаемое улучшение симптомов и возможные побочные эффекты.

Несмотря на то, что запор часто воспринимается просто как редкие дефекации, на самом деле это симптомокомплекс, который варьирует по длительности и интенсивности от одного пациента к другому, требуя индивидуального лечебного подхода.

По многим причинам пациенты часто не удовлетворены устранением симптомов, достигаемым с помощью традиционных лечебных подходов, таких как применение клетчатки и слабительных. В результате существует значительная необходимость в препаратах, действующих на различные симптомы запора. К счастью, количество эффективных, хорошо переносимых средств растет. Новые и разрабатываемые препараты для лечения запора скорее всего смогут заполнить пробелы в терапии для многих пациентов, особенно тех, кто испытывает симптомы на постоянной основе.

Представленные данные позволяют считать, что арсенал практических врачей для лечения пациентов с ХЗ существенно обогатился новым энтеронетиком — прукалопридом. К наиболее важным его достоинствам можно отнести стойкость клинического эффекта, отсутствие привыкания, минимальное число нежелательных явлений. ■

Литература

1. Самсонов А.А. Синдром хронического запора // Русский медицинский журнал. 2009. № 5. С. 10–14.
2. Гастроэнтерология. Справочник. Под ред. А. Ю. Барановского. СПб: Питер. 2011. 512 с. С. 94–95.
3. Диетология. Руководство. 2-е изд. Под ред. А. Ю. Барановского. СПб: Питер. 2006. 960 с. С. 521–526.
4. Лазебник Л.Б. Распространенность и факторы риска запоров у взрослого населения Москвы (по данным популяционного исследования «МУЗА», Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология). 2011. № 3. С. 68–73.
5. Маев И.В. Хронический запор // Гастроэнтерология. Проктология. 2007. № 7. С. 16–20.
6. Лоранская И.Д. Запор — новые решения старой проблемы // Русский медицинский журнал. 2007. Т. 9, № 1. С. 1–3.
7. Pare P. et al. An Epidemiological Survey of Constipation in Canada: Definitions, Rates, Demographics, and Predictors of Health Care Seeking // The american journal of gastroenterology. 2001, vol. 96, № 11.
8. Шемеровский К.А. Хронофизиология и хронопатология пищеварения // Донозоология. 2007. № 1. С. 44–54.
9. Шульпекова Ю.О., Ивашкин В.Т. Патогенез и лечение запоров // Русский медицинский журнал. 2004. Т. 6, № 1. С. 3–7.
10. Шульпекова Ю.О. Алгоритм лечения запора различного происхождения // Русский медицинский журнал. 2007. Т. 15, № 15. С. 1–7.
11. Гастроэнтерология. Национальное руководство: краткое издание. Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 480 с. С. 126–127.
12. Jennifer Drost, Lucinda A. Harris. Diagnosis and management of chronic constipation // JAAPA. 2006, v. 19, № 11.
13. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, Constipation: a global perspective. 2010, november.
14. Tack J., Muller-Lissner S. Treatment of Chronic Constipation: Current Pharmacologic Approaches and Future Directions // Clinical gastroenterology and hepatology. 2009; 7: 502–508
15. Белоусова Е.А. Правила выбора слабительных средств: ниша стимулирующих слабительных в лечении запора // Фарматека. 2011, № 15, с. 47–52.
16. Muller-Lissner S. The difficult patient with constipation // Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2007; 21 (3): 473–484.
17. Wald A. et al. A multinational survey of prevalence and patterns of laxative use among adults with self-defined constipation // Aliment Pharmacol Ther. 28, 917–930.
18. Wald A., Sigurdsson L. Quality of life in children and adults with constipation // Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2011, 25, 19–27.
19. Johanson J. F., Kralstein J. Chronic constipation: a survey of the patient perspective // Aliment Pharmacol Ther. 2007; 25: 599–608.
20. Muller-Lissner S., Tack J. et al. Levels of satisfaction with current chronic constipation treatment options in Europe — an internet survey // Aliment Pharmacol Ther. 2013; 37: 137–145.
21. Cash B. D., Chey W. D. Review article: the role of serotonergic agents in the treatment of patients with primary chronic constipation // Aliment Pharmacol Ther. 2005; 22: 1047–1060.
22. Гастроэнтерология и гепатология: клинический справочник / Под ред. Н. Дж. Талли, В.А. Исакова, А. Сигала, М.Д. Уэллмана. М.: Практическая медицина, 2012. 584 с. С. 153–159.
23. Camilleri M. et al. Efficacy of 12-week treatment with prucalopride [Resolor®] in patients with chronic constipation: combined results of three identical randomized, double blind, placebo-controlled phase III trials, Poster, DDW 2008 // Gastroenterol. 2008; 134: A548.
24. Stanghellini V. et al. Best response distribution of 12-week treatment with prucalopride (resolor) in patients with chronic constipation: combined results of three randomised, double-blind, placebocontrolled phase III TRIALS // Gut. 2011; 60 (Suppl. I): A159–A160.
25. Kerstens R., Vandeplasse L., Dubois D. et al. Response of chronic constipation symptoms to prucalopride treatment and relationship with patient satisfaction // Gut. 2010; 59 (Suppl III): A360.
26. Tack J. F. et al. Safety and tolerability of prucalopride [Resolor®] in patients with chronic constipation: pooled data from three pivotal phase III studies, DDW 2008; T1322.
27. Camilleri M. et al. Clinical trial: the efficacy of open-label prucalopride treatment in patients with chronic constipation — follow-up of patients from the pivotal studies // Aliment Pharmacol Ther. 2010; 32: 1113–1123.
28. Muller-Lissner S. et al. A double-blind, placebo-controlled study of prucalopride in elderly patients with chronic constipation // Neurogastroenterol Motil. 2010; 22: 991–e255.
29. TA211 Constipation (women) — prucalopride: guidance. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13284/52078/52078.pdf> (дата обращения: 28.06.2012).
30. Tack J. et al. Diagnosis and treatment of chronic constipation — a European perspective // Neurogastroenterol Motil. 2011; 23 (8): 697–710.
31. Liu L. W. S. Chronic constipation: current treatment options // Can J Gastroenterol. 2011; 25 (Suppl B): 22B–28B.

При поддержке Янссен — фармацевтического подразделения ООО «Джонсон & Джонсон»

НОВОЕ КАЧЕСТВО ТЕРАПИИ ЗАПОРА



- Обеспечивает естественную перистальтику кишечника^{1,2}
- Эффективно устраняет **весь симптомокомплекс запора**^{3,4}
(включая сопутствующие абдоминальную боль и вздутие)
- Безопасность и переносимость сопоставимы с плацебо^{* 5}
- Стойкий эффект при длительном применении⁶

* За исключением первого дня терапии



Регистрационное удостоверение: ЛП-001413 от 11.01.2012

1. Tack J, Müller-Lissner S, Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7(5):502-8
2. NICE, STA, Prucalopride (Resolor®) for the treatment of women with chronic constipation in whom standard laxative regimens have failed to provide adequate relief, 29th March 2010
3. Camilleri M et al, Poster presented at DDW May 17-22, 2008, San Diego, California
4. Kerstens R, Vandeplasse L, Dubois D, et al, Gut 2010;59(Suppl III):A360
5. Tack J et al, Poster presented at DDW May 17-22, 2008, San Diego, California
6. Camilleri M et al, Aliment Pharmacol Ther. 2010;32(9):1113-23

За полной информацией по препарату обращаться:
ООО «Джонсон & Джонсон»,
Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2,
Тел.: (495) 755-83-57, факс: (495) 755-83-58
Бесплатный номер по России: 8-800-700-88-10 www.janssencilag.ru

Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата.

janssen 
PHARMACEUTICAL COMPANIES
of Johnson & Johnson

Алгоритм ведения пациентов с функциональными расстройствами билиарного тракта

С. Н. Мехтиев*, **, доктор медицинских наук, профессор

О. А. Мехтиева***, кандидат медицинских наук

* ООО «Поликлиника Эксперт», ** ГОУ ВПО СПбГМУ им. ак. И. П. Павлова Росздрава РФ,

*** ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург

Ключевые слова: функциональные расстройства билиарного тракта, сфинктер Одди, билиарный тип, панкреатический тип, диагностика, лечение, III Римские критерии, профилактика рецидива.

Функциональные расстройства билиарного тракта (ФРБТ), или, как их еще нередко называют врачи-практики, дискинезии желчевыводящих путей, являются одним из самых распространенных видов патологии, связанным с нарушениями регулярного оттока желчи и панкреатического секрета. В экономически развитых странах ФРБТ встречается у 15–20% населения (частота встречаемости данной патологии растет по мере увеличения возраста пациентов), прогрессируя в органические заболевания [1].

В Римских критериях III пересмотра (2006 г.) ФРБТ обозначены как «Функциональные расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди» и включают:

- функциональное расстройство желчного пузыря (ФРЖП) E1;
- функциональное расстройство сфинктера Одди (ФРСО), которое, в свою очередь, подразделяется на функциональное расстройство сфинктера Одди (СО) билиарного типа (ФБРСО), E2, и функциональное расстройство СО панкреатического типа, E3.

По мнению экспертов, участвовавших в разработке Римских критериев функциональных расстройств органов

пищеварения, клиническую картину ФРБТ сложно отличить от других заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, желчнокаменной болезни (ЖКБ), хронического панкреатита (ХП), функциональной диспепсии, синдрома раздраженного кишечника и других [2].

Одним из основных поводов для принятия III Римских критериев явилось общее желание специалистов избежать опасных диагностических и лечебных вмешательств, в первую очередь эндоскопической ретроградной холецистопанкреатографии (ЭРХПГ), так как в предыдущих рекомендациях эта методика, в сочетании с манометрией сфинктеров, рассматривалась как «золотой стандарт» диагностики данной патологии.

Тем не менее, несмотря на то, что в 2006 г. были определены III Римские критерии по ведению пациентов с ФРБТ, проблема верификации и лечения данной патологии продолжает оставаться актуальной.

Так, для практического применения сохраняет свою сложность вопрос о критериях диагностики ФРБТ. Согласно модифицированному авторами варианту, общими признаками для всех ФРБТ являются:

1. Боль в виде эпизодов или дискомфорт, локализованные в эпигастрии и/или в правом/левом верхнем квадранте живота (подреберьях), имеющие характеристики:

- длительность эпизодов боли или дискомфорта достигает 30 минут и более;
- боли возникают, как правило, после еды (от 15 минут до 3 часов);
- боли рецидивируют (не обязательно ежедневно), от 1 и более раз в неделю, в течение 12 месяцев;
- боли нарастают и приобретают устойчивый характер, достигают постоянного уровня, а интенсивность достаточна для нарушения повседневной активности и госпитализации больного;
- боли не изменяются или не уменьшаются: после стула, при перемене положения тела, после приема антацидов;
- исключены другие заболевания, объясняющие боль.

2. Боли могут сочетаться с подтверждающими симптомами:

- ассоциированы с тошнотой или рвотой;
- иррадиируют в спину и/или правую подлопаточную область;
- будят в середине ночи (обычно после 2 часов).

3. Возможная сопутствующая симптоматика:

- диспепсические проявления в виде горечи во рту, отрыжки воздухом, быстрого насыщения;
- астеноневротические симптомы.

Отдельным вопросом, не до конца раскрытым в III Римских критериях, следует считать тему моторики. Так, традиционными для ФРБТ являются

ся особенности гипер- и гипомоторных изменений, однако в последних и предыдущих рекомендациях о них не упоминается. Тем не менее, специалистам известно, что эти нарушения могут проявляться либо замедленным выделением желчи, ее застоем в желчном пузыре (ЖП) (гипомоторная дискинезия), либо, наоборот, в ускоренном выведении (гипермоторная дискинезия). Аналогична ситуация и для СО, в сократительной активности которого могут преобладать либо гипер-, либо гипомоторные расстройства. Поэтому рассмотрение индивидуальных особенностей ФРБТ следует производить с учетом моторных нарушений.

Методы обследования больных ФРБТ

Кроме жалоб, в качестве диагностических критериев при этой патологии учитывают: наличие ЖП или факт холецистэктомии, показатели печеночных трансаминаз, прямого билирубина и амилазы/липазы крови, данные ультразвукового исследования (УЗИ) брюшной полости. Последнее позволяет измерить ширину холедоха (в норме он менее 6 мм), частично исключить билиарный сладж, ЖКБ, ХП, а также оценить сократимость ЖП при выполнении динамических проб с пищевыми раздражителями.

Проведение УЗИ со стимуляцией пищей, богатой жирами, или введением холецистокинина или секрета можно рассматривать как скрининговый тест для выявления признаков дисфункции СО. Диаметр желчных протоков измеряют с интервалом в 15 мин в течение 1 часа. Расширение желчного протока после употребления жирной пищи (введения холецистокинина) на 2 мм и более указывает на нарушение эвакуации желчи, преходящее расширение панкреатического протока после введения секрета — на нарушение выведения панкреатического сока. В целом, однако, чувствительность и специфичность этой методики недостаточно высоки.

Если имеются подозрения на наличие мелких конкрементов или изменения большого дуоденального сосочка (БДС), целесообразно проведение эндоскопической ультрасонографии. Еще более прогрессивным подходом представляется эндоскопическое УЗИ со стимуляцией секретинном, что

позволяет выявить микролиты и опухоли в зоне сфинктера.

Для исключения микрохолелитиаза целесообразно оценивать желчь, взятую путем дуоденального зондирования, но данная методика доступна только специализированным учреждениям.

ЭРХПГ, применяемая ранее в качестве «золотого стандарта» диагностики указанной патологии, позволяет прицельно осмотреть фатеров сосочек и контрастировать протоки. Однако эта процедура сопряжена с высоким риском осложнений (острый панкреатит развивается с частотой до 24%) и имеет ряд ограничений [3].

В III Римских критериях были конкретизированы показания для проведения ЭРХПГ, которую рекомендуют выполнять в специализированных центрах, где это исследование можно дополнить при необходимости манометрии сфинктера и хирургическим вмешательством.

«Золотой стандарт» диагностики ФРСО — прямая эндоскопическая манометрия, позволяющая определить базальное давление в сфинктере (в норме не превышает 40 мм рт. ст.) и зарегистрировать периодические сокращения (в норме в это время давление в сфинктере не должно превышать 240 мм рт. ст., а частота сокращений не должна быть более 10 в минуту). При манометрии можно зафиксировать парадоксальный ответ сфинктера на холецистокинин. Наиболее важным показателем, позволяющим прогнозировать положительный эффект эндоскопической папиллосфинктеротомии (ЭПСТ), является высокое базальное давление в сфинктере.

Процедура эндоскопической манометрии технически сложна и несет риск осложнений, поэтому показания к ее проведению также необходимо строго обосновывать.

Одним из экспертных и объективных методов оценки моторики СО и ЖП является динамическая гепатобилисцинтиграфия (ДГБСГ), при проведении которой с помощью провокационных проб в виде желчегонного завтрака или внутривенного введения холецистокинина можно выявить наличие гипер- и гипомоторных изменений ЖП и СО. Так, в норме после стимуляции холецистокинином объем ЖП уменьшается на 40% и более. Однако при оценке результата необходимо учи-

тывать влияние других факторов, в том числе особенности питания и приема препаратов, влияющих на сократимость гладкомышечных волокон.

Наиболее современным методом исследования пациентов с ФРБТ является проведение магнитно-резонансной холангиопанкреатографии, применяемой также со стимуляцией секретинном. Секретин усиливает секрецию панкреатического сока и отделение желчи, что обеспечивает хорошую визуализацию протоков. Данное исследование существенно безопаснее, чем инвазивные методы.

ФРЖП — изменение сократительной активности ЖП по гипер- или гипомоторному типу, обусловленное первичными функциональными нарушениями при отсутствии, по крайней мере в начале, гиперсатурации желчи холестерином.

Диагностические критерии ФРЖП:

- общие критерии ФРБТ;
- наличие ЖП;
- снижение/увеличение фракции выброса ЖП при ДГБСГ.

Подтверждающие критерии ФРЖП:

- деформация/перегиб ЖП;
- нормальные размеры холедоха (менее 6 мм) по данным УЗИ;
- нормальные показатели аспартат-аминотрансферазы (АСТ), аланин-аминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутамил-транспептидазы (ГГТП), билирубина, амилазы и липазы крови.

ФРСО — это расстройства моторики СО и/или панкреатического сфинктера у больных, перенесших холецистэктомию, или рецидивирующие билиарные/панкреатические боли у больных с неизменным ЖП, нормальным составом пузырной желчи и неизменной поджелудочной железой.

Согласно накопленным данным, ФРСО представляют одну из наиболее часто встречающихся форм так называемых постхолецистэктомических расстройств, развивающихся не менее чем у 20% больных, перенесших операцию [4]. Возможно, это объясняется тем, что в условиях отсутствия ЖП функцию депонирования желчи отчасти берет на себя холедох.

В основе ФРСО лежит нарушение его сократительной активности, выражающееся в повышении базального давления и/или парадоксальных сокращениях гладкомышечных волокон. Такие

Таблица 1

Классификация типов дисфункции СО, разработанная Milwaukee Biliary Group для билиарного ФРСО

Тип ФРСО	Боли, характерные для ФРБТ	Повышение АСТ, АЛТ, ЩФ, билирубина более 2 норм при 2 приступах	Ширина холедоха 8 мм (по УЗИ); 10 мм (по ЗРХПГ) или более	Задержка выведения желчи более 45 мин (по ЗРХПГ)
I	+	+	+	+
II	+	+/-	+/-	-
III	+	-	-	-

изменения связывают с неадекватным ответом сфинктера на холецистокинин.

К факторам, предрасполагающим к развитию этой патологии, относят женский пол, изменения гормонального фона (предменструальный период, беременность, прием гормональных контрацептивов), сахарный диабет, стрессы, заболевания органов, связанных с механизмами желчевыведения (печень, поджелудочная железа, двенадцатиперстная кишка (ДПК)), операции на желудке и желчных путях, сопровождающиеся нарушением иннервации и изменением секреции гастроинтестинальных гормонов (холецистокинин, мотилин, секретин, гастрин).

Типичными клиническими проявлениями ФРСО служат боль «билиарного» и/или «панкреатического» типа (в зависимости от того, какая порция мышечных волокон сфинктера вовлечена в патологический процесс). Боль обычно носит приступообразный характер (схваткообразный или постепенно стихающий) различной продолжительности: от минут до нескольких часов, иногда она бывает персистирующей. Первоначально боль обычно локализуется в подложечной области с иррадиацией в левое подреберье при панкреатическом типе и в правое — при билиарном. Кроме того, боль может иррадиировать в грудную клетку и имитировать приступ стенокардии. При этом боль купируется нитроглицерином, так как препарат оказывает расслабляющее действие на гладкомышечные клетки.

Приступы боли могут развиваться через 2–3 часа после употребления жирной или жареной пищи, в части случаев провоцируются эмоциональными стрессами. Достаточно часто наблюдается развитие атак боли и в отсутствие причинных факторов, особенно в ночные часы, во сне. Такие крайние проявления, как лихорадка, озноб, желтуха, — отсутствуют.

По данным биохимического анализа крови, вскоре после приступа более билиарного типа может быть зафиксировано более чем двукратное повышение активности печеночных трансаминаз, ЩФ, билирубина. Особенно важен факт повышения данных показателей после двух и более эпизодов болей. При приступах по типу «панкреатической» боли может отмечаться кратковременное повышение активности липазы/амилазы в крови и моче.

Диагностические критерии билиарного ФРСО:

- общие критерии ФРБТ;
- наличие нормальной фракции выброса ЖП при ДГБСГ;
- замедление поступления изотопа в ДПК при ДГБСГ;

Подтверждающие критерии билиарного ФРСО:

- повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, уровня прямого билирубина (до 2 норм и более), связанное не менее чем с двумя эпизодами болей; нормальный уровень амилазы/липазы;
- расширение холедоха до 6 мм и более по данным УЗИ;
- отсутствие ЖП или неизменный ЖП и нормальный состав пузырной желчи.

Диагностические критерии панкреатического ФРСО:

- общие критерии ФРБТ;
- наличие нормальной фракции выброса ЖП при ДГБСГ;
- замедление поступления изотопа в ДПК при ДГБСГ;
- отсутствие изменений поджелудочной железы по данным УЗИ (компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии).

Подтверждающие критерии панкреатического ФРСО:

- повышение активности амилазы/липазы крови, связанное по времени не менее чем с двумя эпизодами болей;
- неизменный ЖП или его отсутствие.

Формулировка диагноза ФРБТ

При постановке диагноза ФРБТ важны следующие характеристики:

- тип ФРБТ (ФРЖП, ФРСО: билиарный или панкреатический тип);
- деформация ЖП, наличие гипер/гипомоторики;
- факт холецистэктомии;
- наличие сопутствующей патологии.

Примеры формулировки диагноза:

1. «Деформация тела ЖП. Функциональное расстройство ЖП по гипомоторному типу».
2. «ЖКБ. Холецистэктомия в 2007 г. Функциональное панкреатическое расстройство СО».

Дальнейшее проведение дифференциальной диагностики при ФРБТ включает поиск других причин повышения активности АЛТ, ЩФ, ГГТП, амилазы/липазы, уровня билирубина.

Кроме того, к данной патологии относят формы, связанные со стенозом и стриктурами БДС, объединяя, таким образом, не только функциональные, но и структурные нарушения СО (табл. 1).

Как следует из данных, представленных в табл. 1, I тип ФРСО соответствует органическим изменениям и является прерогативой эндоскопических хирургов, III тип относится к чисто функциональным проявлениям и лечится терапевтами, а изменения при II типе носят промежуточный характер и могут вначале купироваться медикаментозно.

Стеноз — сужение зоны сфинктера вследствие хронического воспаления и фиброза. Распространенность этого структурного нарушения составляет 2–3%. В качестве причин воспаления, приводящего к развитию стеноза, рассматриваются холедохолитиаз, панкреатит (в том числе аутоиммунный), глютенная энтеропатия, хирургические вмешательства в данной области, юктапапиллярные дивертикулы ДПК. Помимо рубцового стеноза, некоторые авторы к ФБРСО относят также случаи опухолей ампулы или сосочка, так

Таблица 2

Балльная система оценки СО по данным ДГБСГ (Hopkins Scintigraphic Scoring System)	
Критерии	Баллы
1. Пиковое время	а) < 10 мин б) 10 мин и более
2. Время визуализации желчных путей	а) < 15 мин б) 15 мин и более
3. Контрастирование желчных путей	а) нет б) крупные протоки в) мелкие протоки
4. Визуализация кишечника	а) < 15 мин б) 15–30 мин в) > 30 мин
5. Опорожнение холедоха	а) > 50% б) < 50% в) без изменений г) повышение активности
6. Отношение холедох/печень на определенных минутах исследования	а) холедох ₆₀ < печень ₆₀ б) холедох ₆₀ > печень ₆₀ , но < печень ₁₅ в) холедох ₆₀ > печень ₆₀ и = печень ₁₅ г) холедох ₆₀ > печень ₆₀ и > печень ₁₅
Примечание: а — 0 баллов, б — 1 балл, в — 2 балла, г — 3 балла.	

как они могут проявляться сходной симптоматикой.

Еще во II Римских критериях была определена тактика ведения пациентов после холецистэктомии, что, однако, привело к необходимости широкого проведения ЭРХПГ и разобщило понимание данной патологии хирургами и терапевтами. Для преодоления разночтений была предложена балльная оценка состояния СО по данным ДГБСГ (табл. 2).

Как следует из табл. 2, возможно проведение неинвазивной диагностики для дифференциации типов ФРБТ на основании оценки временных нарушений оттока желчи и панкреатического секрета. При визуализации протоков при этом могут определяться переходящее расширение холедоха, панкреатического протока, задержка эвакуации радиофармпрепарата в ДПК. Сумма баллов, равная 5 или более, указывает на наличие патологии. Эта система показала практически 100% чувствительность и специфичность в сравнении с «золотым стандартом» [5]. Вариант ее практического применения указан в алгоритме (приложение).

К сожалению, указанный способ оценки не нашел широкого использования специалистами, как, впрочем, и само понимание необходимости проведения ДГБСГ.

Лечение ФРБТ

Общие подходы к лечению ФРБТ состоят из разделов:

1. Улучшение реологических свойств желчи.
2. Восстановление проходимости СО, а также сфинктеров общего панкреатического и желчного протоков, нормализация моторики ЖП, тонкой кишки.
3. Нормализации процессов пищеварения и всасывания.
4. Восстановление нормального состава кишечной микрофлоры.
5. Противорецидивное лечение ФРБТ.

1. Улучшение реологических свойств желчи

1.1. Улучшение реологических свойств желчи с помощью диеты

В целом вопросы улучшения реологических свойств желчи лежат в разделе общепопуляционного здоровья, что предполагает проведение профилактических мероприятий путем внедрения здорового образа жизни и питания. Тема правильного питания при ФРБТ имеет важное значение, состоящее в учете влияния конкретных продуктов и блюд на моторику желчевыводящей системы и состав кишечной микрофлоры.

Кроме того, важен режим питания больного, пищу рекомендуется принимать небольшими объемами, не менее 4–5 раз в день. Из рациона обязательно исключаются жирное, жареное, копченое, острое, настои (включая алкогольные — коньяк, виски и пр.). На этапе обострения исключаются продукты, оказывающие желчегонное действие,

в том числе щелочные минеральные воды.

Основа питания пациентов с ФРБТ включает продукты, способствующие желчеоттоку, и естественные пребиотики (пшеничная, овсяная и гречневая крупы, зерновой или отрубный хлеб, овощи, нежирные сорта рыбы).

1.2. Лекарственное улучшение реологических свойств желчи

В период активной клинической симптоматики, в первую очередь наличия болевого абдоминального синдрома, использование желчегонных лекарственных средств не рекомендуется [6].

При этом единственным фармакологическим средством, обладающим доказанным воздействием на реологию желчи, является урсодезоксихолиевая кислота (УДХК), терапия которой общепризнанно рассматривается основой базисного лечения всех пациентов с ФРБТ. Как было указано экспертами в III Римских критериях, УДХК, являясь гидрофильной кислотой, может иметь дополнительный терапевтический потенциал в виде уменьшения избытка холестерина в мышечных клетках ЖП у пациентов с литогенной желчью. Она также нормализует эффекты окислительного стресса, что делает применимым данное лекарственное средство при всех видах ФРБТ.

Терапию УДХК следует проводить с целью нормализации физико-химических и реологических свойств

желчи, уменьшения в желчи количества микролитов, предупреждения камнеобразования и возможного растворения имеющихся мелких конкрементов. УДХК назначается в постепенно увеличивающейся дозе до 15 мг/кг массы тела. Прием осуществляется 3 раза в день за 30 минут до еды, возможен прием всей дозы однократно вечером, через час после ужина или на ночь. Длительность приема зависит от клинической ситуации, составляя примерно интервал от 3 до 24 месяцев.

При наличии болевого абдоминального и диспептического синдромов дозу УДХК следует титровать, начиная с минимальной 250 мг, через час после ужина, примерно на 7–14 дней с дальнейшим повышением на 250 мг через аналогичные временные интервалы до максимально эффективной. При этом целесообразным является терапия прикрытия, включающая параллельное применение селективных спазмолитиков, действующих прицельно на желчевыводящие пути.

2. Восстановление проходимости СО, а также сфинктеров общего панкреатического и желчного протоков, нормализация моторики ЖП, тонкой кишки

Лечебное пособие при ФРБТ, как указывалось выше, включает мероприятия по коррекции оттока из поджелудочной железы и желчевыводящих путей с помощью эндоскопии (при наличии органических изменений — рубцового стеноза СО, кальцинатов и конкрементов в протоках) и/или с помощью лекарственных препаратов.

2.1. Медикаментозные методы лечения

Средствами консервативной терапии являются препараты, оказывающие спазмолитическое и эукинетическое действие. Широко используемые в клинической практике холинолитики и спазмолитики не имеют дозозависимого эффекта и обладают низкой тропностью к желчевыводящей системе.

При дисфункции II и III типов предпочтение следует отдать лекарственным препаратам, расслабляющим гладкую мускулатуру СО. Применяют спазмолитики — блокаторы М-холинорецепторов, блокаторы кальциевых каналов (нифедипин), нитраты пролонгированного действия, а также гимекромон (синтетический аналог холецистокинина). Эти препараты снижают базальное давление

в сфинктере и могут уменьшить выраженность симптомов.

Механизм действия неселективных спазмолитиков в целом сводится к ингибированию фосфодиэстеразы или активизации аденилатциклазы, блокаде аденозиновых рецепторов. Их недостатками являются существенные различия в индивидуальной эффективности, кроме того, отсутствует селективное действие на сфинктер Одди, имеют место нежелательные эффекты, обусловленные воздействием на гладкую мускулатуру сосудов, мочевыделительной системы, ЖКТ.

Антихолинергические препараты (Бускопан, Платифиллин, Метацин), блокирующие мускариновые рецепторы на постсинаптических мембранах органов-мишеней, реализуют свое действие благодаря блокаде кальциевых каналов, прекращению проникновения ионов кальция в цитоплазму гладкомышечных клеток и, как следствие, снятию мышечного спазма. При сравнительно низкой эффективности, ограничивающим их применение у данной категории пациентов фактором является широкий спектр побочных действий (сухость во рту, задержка мочеиспускания, тахикардия, нарушение аккомодации и т. д.), наиболее важным из которых является дуоденостаз.

При этом в арсенале специалистов имеется спазмолитик, оказывающий нормализующее действие непосредственно на СО, — Дюспаталин (мебеверин). Препарат обладает двойным механизмом действия: снижая проницаемость клеток гладкой мускулатуры для Na^+ , вызывающего антиспастический эффект, он предотвращает развитие гипотонии за счет уменьшения оттока K^+ из клетки. Будучи тропным к гладкой мускулатуре билиарного тракта и кишечника, он устраняет функциональный дуоденостаз, гиперперистальтику, не вызывая при этом гипотонии и не действуя на холинергическую систему. Препарат обычно назначается 2 раза в день, за 20 минут до еды, в дозе 400 мг/сут, курсом до 8 недель.

Одновременно со спазмолитиками целесообразно назначать антисекреторные препараты для уменьшения явлений дуоденита, а в ряде случаев также психотропные препараты, однако правила выбора последних еще не определены.

2.2. Эндоскопические и хирургические методы лечения

Как указывалось выше, основная задача снижения давления в СО — обеспечение оттока желчи и панкреатического секрета в ДПК, поэтому при неэффективности медикаментозного применяют эндоскопическое и хирургическое лечение [7, 8].

Эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ) в настоящее время рассматривается как стандартный метод лечения дисфункции СО при неэффективности консервативной терапии. В контролируемых исследованиях при длительном наблюдении больных показана эффективность этого метода и низкая частота осложнений [9]. Во время вмешательства целесообразно проведение диатермического разделения билиарной и панкреатической порций сфинктера. ЭПСТ — современный стандарт лечения при I типе дискинезии и II типе с высоким базальным давлением в сфинктере, при этом эффективность вмешательства составляет более 90%. При II типе с нормальным давлением в сфинктере и III типе ЭПСТ может проводиться только при отсутствии ответа на консервативное лечение, а ее эффективность не превышает 7–55%.

Наиболее частое осложнение ЭПСТ — панкреатит (до 5% случаев), для его профилактики рекомендуется назначать препараты нитроглицерина, Дюспаталин и проводить временную установку стента [10].

Другой тип эндоскопического вмешательства — баллонное расширение и стентирование — позволяет сохранить замыкательную функцию сфинктера и добиться лишь снижения давления в нем. Однако отдаленные результаты стентирования рассматриваются как не совсем удовлетворительные [11].

Хирургический метод лечения — трансдуоденальная сфинктеропластика. В неконтролируемых исследованиях было показано, что такая процедура способствует регрессии симптомов на 1–2 года. Рандомизированных исследований, в которых бы проводилось сравнение трансдуоденальной сфинктеропластики и ЭПСТ, не проводилось.

Как альтернативный метод лечения дисфункции СО рассматривается инъекция ботулинического токсина в дуоденальный сосочек — «химическая

Алгоритм терапевтических мероприятий при функциональных билиарных расстройствах (ФБР) (по материалам III Римского консенсуса, 2006 г.)

Общий симптом, характерный для всех ФБР: наличие эпизодов болей или дискомфорта, локализованных в эпигастрии и/или в правом/левом верхнем квадранте живота (подреберьях)

Общие диагностические критерии ФБР, характеристика абдоминальной боли:

1. Длительность эпизодов боли до 30 минут и более
2. Боли возникают, как правило, через 2–3 часа после еды
3. Боли рецидивируют (не обязательно ежедневно) от одного и более раз в неделю, в течение 12 месяцев
4. Боли достигают постоянного уровня
5. Интенсивность боли достаточна для нарушения повседневной активности и госпитализации
- 6–8. Боли не уменьшаются: после стула; при перемене положения тела; после приема антацидов
9. Исключены другие структурные заболевания, которые могли бы объяснить указанные симптомы

Боли могут сочетаться с одним или более из подтверждающих симптомов:

1. Боли ассоциированы с тошнотой или рвотой
2. Боли иррадируют в спину и/или правую подлопаточную область
3. Боли будят в середине ночи (обычно после 2 часов)

Возможная сопутствующая симптоматика:

- Диспепсия: горечь во рту, отрыжка воздухом, быстрое насыщение, рвота
- Астеноневротические симптомы

Е1. Функциональное расстройство желчного пузыря (ФРЖП)	Е2. Функциональное билиарное расстройство сфинктера Одди (билиарное ФРСО)	Е3. Функциональное панкреатическое расстройство сфинктера Одди (панкреатическое ФРСО)
Расстройство моторики ЖП по гипер- или гипомоторному типу, при отсутствии (по крайней мере, в начале) гиперсатурации желчи холестерином	Расстройство моторики сфинктера Одди у больных, перенесших холецистэктомию, или рецидивирующие билиарные боли у больных с неизменным ЖП, холедохом и при нормальном составе пузырной желчи	Расстройство моторики сфинктера Одди и панкреатического сфинктера у больных, перенесших холецистэктомию, или рецидивирующие панкреатические боли при неизменной поджелудочной железе, ЖП, холедохе
Диагностические критерии: 1. Общие критерии ФБР 2. Наличие ЖП 3. Снижение/увеличение фракции выброса ЖП при динамической радиоизотопной скинтиграфии печени (ДСП) Подтверждающие критерии: • Деформация ЖП • Нормальные размеры холедоха, менее 6 мм, по данным УЗИ • Нормальные показатели АЛТ, АСТ, билирубина, амилазы и липазы крови	Диагностические критерии: 1. Общие критерии ФБР 2. Наличие нормальной фракции выброса ЖП при ДСП 3. Замедление поступления изотопа в двенадцатиперстную кишку при ДСП 4. Нормальный уровень амилазы/липазы Подтверждающие критерии: • Повышение АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП или прямого билирубина (до 2 норм и более), связанное по времени не менее чем с 2 эпизодами болей • Расширение холедоха до 6 мм и более по данным УЗИ • Отсутствие ЖП	Диагностические критерии: 1. Общие критерии ФБР 2. Наличие нормальной фракции выброса ЖП при ДСП 3. Замедление поступления изотопа в двенадцатиперстную кишку при ДСП 4. Отсутствие изменений поджелудочной железы по данным УЗИ (КТ, МРТ) Подтверждающие критерии: • Повышение амилазы/липазы крови, связанное по времени не менее чем с 2 эпизодами болей • Отсутствие ЖП

Лечение обострения

Диета: пища принимается небольшими объемами, не менее 4–5 раз в день, исключаются жирное, жареное, копченое, острое, настои (коньяк, виски и пр.). Включает продукты, способствующие желчеоттоку и естественные пребиотики

1-я ступень: коррекция моторики и интрадуоденального pH: • Эукинетик (Дюспаталин по 200 мг, 2 раза в день, за 20 мин до завтрака и ужина) — 4–8 недель • Фермент (Креон 10 000 Ед) по 1 капсуле 3 раза в день в начале еды — 4 недели, затем по 1 капсуле в максимальный прием пищи — 4 недели • Антацидный препарат (Маалокс по 1 таблетке 3 раза в день, через 40 минут после еды и на ночь) — до 4 недель 2-я ступень: коррекция кишечного дисбиоза: • пребиотик (Дюфалак по 2,5–5 мл в день 200–500 мл на курс с пробиотиком; при наличии показаний — Альфанормикс по 400 мг 3 раза в день, 7 дней) 3-я ступень: нормализация реологии желчи: • Урсодеоксихолиевая кислота (УДХК — прием начинается с 250 мг/сут, далее еженедельное повышение дозы до 10–15 мг/кг массы тела. Вся доза принимается однократно, через час после ужина, в течение 3–6 месяцев. Для профилактики абдоминальной боли, в начале, комбинируется с Дюспаталином по 200 мг, 2 раза в день, за 20 мин до завтрака и ужина) — 4–8 недель	1-я ступень: коррекция моторики, интрадуоденального pH и секреции поджелудочной железы: • Ингибитор протонной помпы (Омепразол/ Рабепразол 20–40 мг/сут, утром и в 20 часов, 4 недели, далее 10–20 мг утром натощак, 4 недели) • Эукинетик (Дюспаталин по 200 мг, 2 раза в день, за 20 мин до завтрака и ужина) — 4–8 недель • Фермент (Креон 25000 ЕД по 1 капсуле 3 раза в день в начале еды) — 8 недель, затем по 25 000 Ед в максимальный прием пищи — 4 недели 2-я ступень: аналогично ФРСО и ФРЖП 3-я ступень: аналогично ФРСО и ФРЖП
---	---

В зависимости от клинической ситуации ступени терапии возможно проводить одновременно

Алгоритм терапевтических мероприятий при функциональных билиарных расстройствах (ФБР) (по материалам III Римского консенсуса, 2006 г.) (окончание)

Противорецидивное лечение

Профилактика нарушений реологии желчи

Диета. Гидрохолеретики (щелочные минеральные воды: Боржоми, Ессентуки 4, 17 и др.) по 1 стакану, без газа, за 30 мин до еды, 3 раза в день. Курс 1–3 месяца, 2–3 раза в год

УДХК — в дозе 4–15 мг/кг массы тела, однократно вечером. Продолжительность курса 3 месяца, 2 раза в год или постоянная поддерживающая терапия. Для профилактики абдоминальной боли комбинируется с Дюспаталином по 400 мг/сут, внутрь в 2 приема, за 20 мин до еды, 4 недели. Профилактика кишечного дисбиоза: пребиотик Дюфалак по 2,5–5 мл (чайной ложке) 1 раз в день, с утра до еды, запивать стаканом жидкости, 200–500 мл на курс. Курс 1 раз в 6 месяцев

При гипотонии мышц ЖП:

- беззондовые тюбажи (с отваром шиповника, кукурузными рыльцами, магнием и др.);
- желчегонные (хофитол, более эффективен в комбинации с УДХК, и др.)

Лечение сопутствующих заболеваний, вызывающих билиарные нарушения, по возможности исключение медикаментов (контрацептивов, желчегонных, снижающих уровень холестерина, цефалоспоринов 3-го поколения) и профилактика факторов риска, инициирующих холелитиаз (стресс, гиподинамия, несбалансированное питание, очаги хронической инфекции и др.)

Лечебно-диагностическая тактика ведения больных с ФБР

1. Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, билирубин, амилаза, липаза), УЗИ брюшной полости, ФГДС
 2. Пробное лечение селективными спазмолитиками, УДХК
 3. Если лечение неэффективно, проводят ДСП и микроскопию пузырной желчи
- Если опорожнение ЖП нарушено (фракция выброса менее 40%), микролитиаз 3-й, 4-й степени и не выявлено других состояний, ассоциированных с нарушением опорожнения ЖП, проводят холецистэктомию

1. Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, билирубин, амилаза, липаза), УЗИ брюшной полости, эндосонография, ФГДС
 2. Пробное лечение селективными спазмолитиками, УДХК, ингибиторами протонной помпы, ферментами, психотропными агентами (тактика не определена)
 3. Если лечение неэффективно, проводят ДСП, магнитно-резонансную холецистопанкреатографию
 4. Показаниями для эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) с манометрией сфинктера Одди являются:
 - наличие боли, вызывающей нарушение трудоспособности пациента;
 - когда неинвазивными методами не было обнаружено структурных изменений;
 - когда все варианты консервативной терапии оказались неэффективными
- Эндоскопическая сфинктеропиллотомия (ЭСПТ) рекомендуется при наличии:
- структурных изменений сфинктера Одди
- Проведение ЭСПТ возможно при:
- повышении базального давления сфинктера Одди при манометрии;
 - микролитиазе желчи при удаленном желчном пузыре

папиллосфинктеротомия», вызывающая временное расслабление мускулатуры за счет блокады высвобождения ацетилхолина нервными окончаниями. Раздельная инъекция ботулинического токсина в билиарную или панкреатическую порцию сфинктера имеет одновременно диагностическое и лечебное значение, но в широкой клинической практике данная методика пока распространения не получила [12].

3. Нормализация процессов пищеварения и всасывания

Для решения этой задачи применяют буферные антациды и полиферментные препараты. Показанием для назначения буферных антацидов (Маалокс, Фосфалюгель) у пациентов с ФРБТ является их способность:

- связывать органические кислоты;
- повышать интрадуоденальный уровень pH;
- связывать деконъюгированные желчные кислоты, что уменьшает секреторную диарею и их повреждающее действие на слизистую;
- уменьшать всасывание антибактериальных препаратов, что повышает их концентрацию в просвете

кишки, усиливает антибактериальный эффект и уменьшает побочные действия.

Буферные антациды применяются через 1,5 часа после еды и на ночь, сроком до 4 недель.

Обоснованием для назначения полиферментных лекарственных средств является:

- нарушение функции поджелудочной железы на фоне повышения внутрипросветного давления в протоках, вследствие дисфункции СО;
- нарушение эмульгации жиров, на фоне измененного оттока желчи и панкреатического секрета, с последующим снижением действия панкреатической липазы и последующим нарушением активирования цепи панкреатических протеолитических ферментов;
- нарушение времени контакта пищи с кишечной стенкой на фоне изменения перистальтики.

Для коррекции указанных изменений целесообразно использовать ферментные препараты с высоким содержанием липазы, устойчивые к действию соляной кислоты, пепсина, с оптимумом действия при pH 5–7,

в виде минимикросфер с максимальной поверхностью соприкосновения с химусом типа Креон 10000–25000 ЕД. Данные лекарственные средства применяются во время приема пищи, курсом 4–8 недель.

4. Восстановление нормального состава кишечной микрофлоры

Важным разделом в лечении ФРБТ выступает антибактериальная терапия. Вполне адекватным требованием является назначение антибиотиков в случаях выявления сопутствующих нарушений кишечного микробиоценоза [13]. Эмпирически используются производные 8-оксихинолина (ципрофлоксацин), создающие вторичную высокую концентрацию в желчевыводящих протоках, а также имипенем, цефуоксим, цефотаксим, ампиокс, азитромицин. Ограничением для применения цефтриаксона является образование билиарного сладжа при его приеме. В то же время ряд антибактериальных препаратов (тетрациклин, рифамицин, изониазид, амфотерицин) не рекомендуются к использованию ввиду токсического действия на ацинарные клетки поджелудочной железы.

Урсодезоксихолевая кислота



**ФАРМ
ПРОЕКТ**
СОВРЕМЕННОЕ ФАРМПРОИЗВОДСТВО

Лечение
заболеваний печени
и желчевыводящих путей
различной этиологии

КАЧЕСТВО

субстанция
европейского
производителя
(Италия)

производство
по стандартам GMP

доказанная
биоэквивалентность

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

препарат апробирован
в ведущих
гастроэнтерологических
клиниках Российской
Федерации

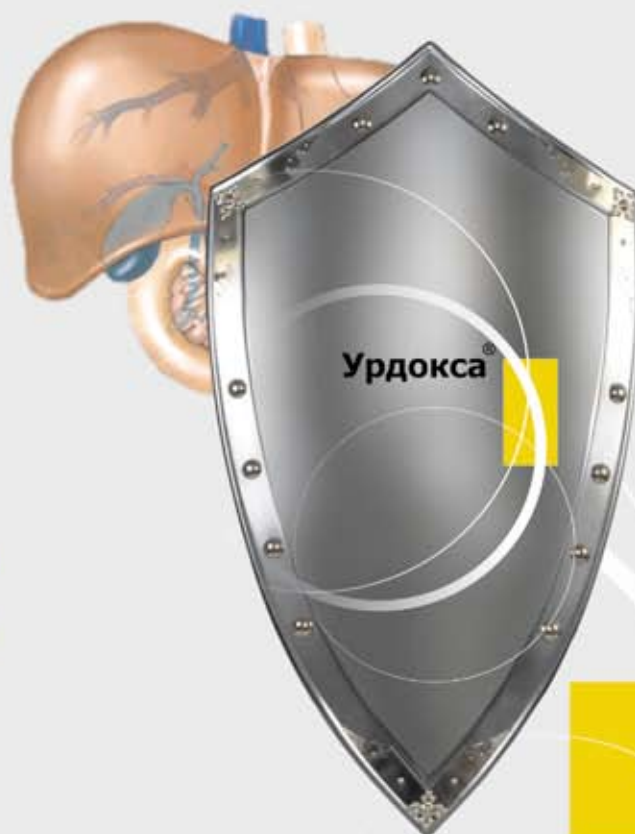
ДОСТУПНОСТЬ

доказана
фармаэкономическая
база

может быть выписан
льготным категориям
граждан

дешевле
импортных аналогов

Урдокса®



ЗАО «Фармпроект»
192236, г.Санкт-Петербург,
ул. Софийская, д.14.
Тел.: (812) 331-93-11
Факс: (812) 331-93-10
www.farmproekt.ru
www.urdoksa.ru
sales@farmproekt.ru

Как правило, у большинства пациентов с ФРБТ выявляются различной степени выраженности нарушения кишечного микробиоценоза, существенно влияющие на течение заболевания, темпы регрессии болевого абдоминального и диспепсического синдромов. Оптимальным для его коррекции рассматривается невсасывающийся в кишечнике антибиотик рифаксимин (Альфа нормикс), который назначается 3 раза в день, в дозе 1200 мг/сут, курсом 7 дней.

Обязательным является сочетание этапа санации кишки с использованием пробиотиков (живые культуры симбионтных микроорганизмов) и пребиотиков (не содержащие живых микроорганизмов препараты, стимулирующие рост и активность симбионтной флоры кишечника). Доказанным пребиотическим действием обладает лактулоза (Дюфалак). Дюфалак является препаратом с наибольшим содержанием лактулозы и наименьшим количеством остаточных сахаров и примесей. Он относится к синтетическим дисахаридам, основной механизм действия которых связан с их метаболизмом бактериями толстой кишки до короткоцепочечных жирных кислот, выполняющих важные физиологические функции, как локальные, в толстой кишке, так и системные, на уровне целостного организма. В клинических исследованиях доказано наличие у Дюфалака выраженных пребиотических свойств, реализующихся за счет бактериальной ферментации дисахаридов и усиленного роста бифидо- и лактобактерий, а также физиологического слабительного эффекта.

С учетом изложенных подходов лечения ФРБТ, на практике при конкретных формах предполагается их индивидуализация. Указанные схемы представлены в виде ступенчатой терапии, которая может проводиться как одновременно, так и последовательно, в зависимости от клинической ситуации (приложение).

5. Противорецидивное лечение при ФРБТ

Для предотвращения рецидивов клинической симптоматики при ФРБТ рассматривают разделы:

- профилактика нарушений реологии желчи и желчеоттока;
- профилактика нарушений микрофлоры.

Профилактику нарушений реологии желчи и желчеоттока проводят

с помощью диеты, УДХК, желчегонных и гидрохолеретиков. К последним относятся щелочные минеральные воды (Белинска киселка, Боржоми, Ессентуки 4, 17 и пр.) по 1 стакану, без газа, за 30 мин до еды, 3 раза в день, курсом до 1–3 месяцев, до 2–3 раза в год.

УДХК в дозе 4–15 мг/кг массы тела принимается однократно вечером. Продолжительность курса 3 месяца, 2 раза в год или постоянная поддерживающая терапия. Для профилактики абдоминальной боли возможна комбинация с Дюспаталином по 400 мг/сут, внутрь в 2 приема, за 20 мин до еды, курсом до 4–8 недель.

Желчегонные средства по механизму действия подразделяются на:

- а) истинные холеретики, усиливающие секрецию желчи. К ним относятся средства, содержащие желчные кислоты (в том числе ферменты, содержащие компоненты желчи), синтетические препараты (Никодин, Оксафенамид), препараты растительного происхождения (на основе чистотела, артишока, бессмертника, шиповника, куркумы, дымянки и пр.);
- б) холекинетики, которые раздражают рецепторы слизистой оболочки ДПК, вызывают выработку холецистокинина и, таким образом, стимулируют желчеотделение, сокращение ЖП и расслабление СО. К ним относятся берберины, бисульфат, ксилит, сорбит, магния сульфат, циквалон, Олиметин, Холагол, гимекромон.

Как правило, желчегонные применяют по 1–2 курса в год, по 1–2 месяца, по 3–4 раза в день.

Профилактику кишечного дисбиоза проводят с помощью применения пре- и пробиотиков. Одним из оптимальных является Дюфалак по 2,5–5 мл (чайной ложке) 1 раз в день, с утра до еды, запивать стаканом жидкости, 200–500 мл на курс. Курс 1 раз в 6 месяцев.

Таким образом, несмотря на то, что III Римские критерии остаются несовершенными и не отвечают на все практические вопросы специалистов, но благодаря им унифицирована клиническая картина ФРБТ; уточнены показания для диагностических манипуляций; оптимизирована фармакотерапия, которая является универсальной для всех ФРБТ; определена хирургическая тактика. ■

Литература

1. Баранская Е. К., Юрьева Е. Ю., Лемина Т. Л., Ивашкин В. Т. Диагностика и возможности коррекции функциональной патологии билиарного тракта // Клинические перспективы гастроэнтерол., гепатол. 2007; 2: 5–8.
2. Ильченко А. А. Болезни желчного пузыря и желчных путей. Рук-во для врачей. М.: МИА, 2011.
3. Behar J., Corazzari E., Guelrud M. et al. Functional gallbladder and sphincter of oddi disorders // Gastroenterology. 2006; 130 (5): 1498–1509.
4. Вишневская В. В., Лоранская И. Д. Изучение моторной функции желчевыведительной системы и гастродуоденальной зоны при патологии билиарного тракта // Рус. мед. журн. 2005; т. 1–7.
5. Ильченко А. А., Шубаева Л. О., Ходарев Н. Н. и др. Значение динамической холесцинтиграфии при желчнокаменной болезни // Рос. гастроэнтерол. журн. 2000; 2: 13–20.
6. Делюкина О. В. Моторные дисфункции желчных путей и особенности биохимического состава желчи при билиарном сладже, методы их коррекции. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2007.
7. Corazzari E., Cicala M., Scopinaro F. et al. Scintigraphic assessment of SO dysfunction // Gut. 2003; 52 (11): 1655–1656.
8. Raddawi H. M., Geenen F. E., Hogan W. J. et al. Pressure measurements from biliary and pancreatic segments of sphincter of Oddi. Comparison between patients with functional abdominal pain, biliary, or pancreatic disease // Dig Dis Sci. 1991; 36 (1): 71–74.
9. Sherman S., Troiano F. P., Hawes R. H. et al. Frequency of abnormal of sphincter Oddi manometry compared with the clinical suspicion of sphincter Oddi dysfunction // Am. Gastroenterol. 1991; 86: 586–590.
10. Linder J. D., Klapov J. C., Linder S. D., Wilcox C. Incomplete response to endoscopic sphincterotomy in patients with sphincter of Oddi dysfunction: evidence for a chronic pain disorder // Amer J Gastroenterol. 2003; 98: 1738–1743.
11. Cicala M., Habib El., Vavassori P. et al. Outcome of endoscopic sphincterotomy in post cholecystectomy patients with sphincter of Oddi dysfunction as predicted by manometry and quantitative choledochoscintigraphy // Gut. 2002; 50 (5): 665–668.
12. Toouli F. Sphincter of Oddi: Function, dysfunction, and its management // Gastroenterol Hepatol. 2009; 24 (Suppl. 3): S57–62.
13. Ильченко А. А. Фармакотерапия при заболеваниях желчного пузыря и желчных путей. М.: МИА, 2010.

Существует ли эффективная терапия гестоза?

Т. В. Галина*, доктор медицинских наук, профессор

Т. В. Златовратская*, **, доктор медицинских наук

А. С. Гондаренко*

* ГБОУ ВПО РУДН, ** ГБУЗ ГКБ № 29 им. Н. Э. Баумана ДЗМ, Москва

Ключевые слова: гестоз, эндотелиальная дисфункция, онкоосмотерапия, гидроксипропилированный крахмал, стратификация дозы сульфата магния, гипотензивная терапия, противосудорожная терапия.

Гестоз до сегодняшнего дня остается «болезнью загадок и предположений» [1]. Благодаря многочисленным исследованиям, важная роль в патогенезе придается сочетанию торможения инвазии цитотрофобласта в спиральные артерии матки, эндотелиальной дисфункции, оксидантному стрессу, гиперкоагуляции, нарушению микроциркуляции [2–4]. Пусковой механизм этих процессов окончательно не установлен. Изменения в формирующейся плаценте в конечном итоге приводят к ее гипоксии и способствуют развитию плацентарной недостаточности, а распространяясь на жизненно важные органы беременной, формируют специфические клинические проявления гестоза [5].

Гестоз рассматривают как «болезнь эндотелия», с нарушением как в тромбоцитарно-сосудистом, так и прокоагулянтном и фибринолитическом звеньях гемостаза и развитием хронического синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. При этом, как при любой альтерации эндотелия, его поверхность из антитромботической превращается в протромботическую, активируя тромбоцитарно-сосудистое звено свертывающей системы, повышается синтез тромбосана. Гиперкоагуляция, активное потребление тромбоцитов приводят, в свою очередь, к тромбоцитопении, появлению большого количества «истощенных» или молодых форм тромбоцитов. Система фибринолиза также претерпевает значительные изменения при гестозе. Поэтому беременным и роженицам с тяжелым гестозом свойственно состояние гипокоагуляции, что обуславливает увеличение объема кровопотери при родоразрешении и высокую (до 40%) частоту послеродовых кровотечений [6].

Формированию эндотелиальной дисфункции способствуют: активация перекисного окисления липидов, повышение активности фосфолипаз, циркулирующих нейромедиаторов (эндотелин, ацетилхолин, катехоламины), тромбосана, снижение активности ингибитора протеаз альфа-2-макроглобулина, наличие врожденных дефектов гемостаза, гипергомоцистеинемия и др. [7]. Установлена прямая связь между повышением уровней маркеров активации эндотелия и уровнями нейроспецифических белков: нейроспецифической енолазы и гликофибрилярного кислого протеина в сыворотке крови матери при гестозе, что сви-

детельствует о наличии прямых причинно-следственных связей иммунного повреждения эндотелиоцитов матери в период интенсивного развития центральной нервной системы плода [8, 9]. И все-таки, несмотря на то, что в настоящее время патогенез гестоза изучен хорошо, этиология его остается неизвестной. Следует отметить, что без этих знаний никакие новые сведения о патогенезе и использование любых терапевтических средств не привели и не приведут к успеху в лечении этой патологии. Мы вынуждены констатировать отсутствие радикальной терапии гестоза и полностью поддерживаем мировое воззрение на терминацию беременности как единственный метод лечения этого осложнения гестации.

На сегодняшний день одной из основных мер профилактики материнской и перинатальной заболеваемости и смертности является только адекватная и своевременная оценка степени тяжести гестоза, эффективная симптоматическая терапия, выбор оптимального времени и способа родоразрешения беременных [10].

По данным клинических баз кафедры акушерства и гинекологии РУДН, в течение последних 10 лет происходит снижение частоты развития гестоза. Эти изменения обусловлены снижением доли водянки беременных в структуре гестоза, что связано с оптимизацией подхода к диагностике различных его форм, а также более строгим отбором пациентов для госпитализации.

На клинических базах кафедры акушерства и гинекологии РУДН применяют ряд организационно-методических и лечебных мероприятий, направленных на оптимизацию тактики ведения и родоразрешения беременных с гестозом.

Одним из основных принципов терапии, особенно важным ввиду полиорганной недостаточности при гестозе, является отсутствие полипрагмазии [11].

Основные компоненты терапии при гестозе это онкоосмотерапия с использованием, прежде всего, раствора сернокислого магния, гидроксипропилированного крахмала (ГЭК), противосудорожная терапия (бензодиазепины), гипотензивная терапия (монотерапия).

Лечение проводят обязательно под контролем диуреза (не менее 30 мл/ч). В применяемом алгоритме средством первой линии терапии при лечении гестоза любой степени тяжести является сульфат магния [12]. При этом стратификация гестоза по степени тяжести (легкий, средней степени, тяжелый) помогает стандартизировать потребную дозу сернокислого магния в базовой терапии гестоза (табл.).

Рекомендуемые дозы сернокислого магния в базовой терапии гестоза		Таблица
Степень тяжести гестоза	Рекомендуемые дозы сернокислого магния	
Гестоз легкой степени	1 г в час	
Гестоз средней степени	2–4 г за 30 мин, далее 1 г в час	
Гестоз тяжелой степени	5 г за 10–15 мин, далее 1–2 г в час	
Преэклампсия	5 г за 10–15 мин, далее 2 г в час	
Эклампсия	5 г за 10–15 мин, далее 2 г в час	

Незаменимость магнезии при лечении гестоза и, как следствие, широкое применение во всем мире связаны с ее противосудорожным эффектом.

Преимущество сернокислого магния в лечении гестоза обусловлено способностью ионов магния блокировать кальциевые каналы мембран гладкомышечных клеток, в частности, стенок сосудов и кардиомиоцитов. Механизм действия через блокаду кальциевых каналов компенсирует достаточно слабый самостоятельный гипотензивный эффект сульфата магния за счет потенцирования действия других гипотензивных препаратов. Действие осуществляется по аденилатциклазному механизму, при этом уменьшается воздействие катехоламинов на гладкие мышцы сосудов. Сернокислый магний обладает и другими важными эффектами: повышает уровень простаглицина, оказывает противосудорожный эффект, имеет седативное и диуретическое действие [2].

Увеличение потребности в ионах магния при увеличении степени тяжести гестоза связано не только с необходимостью более сильного терапевтического воздействия, но и со снижением способности почек к реабсорбции ионов магния при тяжелой степени гестоза.

Использование ГЭК в составе комплексной терапии у пациенток с тяжелым и средней тяжести гестозом обусловлено необходимостью ликвидировать сложные и разнообразные гемодинамические нарушения: интерстициальный отек, особенно если имеется легочная гипергидратация (следовательно, и высокая преднагрузка на сердце), ликвидировать гиповолемию, сочетающуюся с высокой постнагрузкой. При этом именно фракции ГЭК 200 000–450 000 Д «тампонируют» поры капиллярной стенки (Рефортан ГЭК 6%, Рефортан ГЭК 10% или Стабизол ГЭК 6% внутривенно капельно в дозе 5–10 мл/кг веса). Исключительность препаратов определяется содержанием не только линейных цепей амилозы, но и разветвленного амилопектина, который и определяет в большей степени преимущество ГЭК перед другими инфузионными средами. Разветвленная структура молекул позволяет такому препарату лучше удерживаться в кровеносном русле. При этом в целом ГЭК и даже отдельные звенья его цепи обладают большей гидрофильностью, чем другие препараты с линейной структурой. Эти качества препарата обуславливают высокую эффективность ГЭК у пациенток с гестозом при нарушенной функции эндотелия в сочетании с гиповолемией.

В то время как низкий молекулярный вес альбуминов, низко- и среднемoleкулярных декстранов позволяет этим веществам легко проникать через порозную сосудистую стенку и увеличивать и так высокое онкотическое давление

в интерстиции, а следовательно, усиливать отечность и внутрисосудистую гиповолемию.

Гипотензивные средства — необходимое звено в терапии гестоза, они в два раза снижают риск тяжелой гипертензии, но не уменьшают риск развития преэклампсии. Отсутствуют доказательства влияния гипотензивных средств на перинатальную смертность, преждевременные роды и частоту задержки развития плода [13, 14]. Решение о назначении антигипертензивной терапии принимается в индивидуальном порядке. В настоящее время нет убедительных доказательств преимуществ какого-либо препарата для снижения АД при тяжелой гипертензии при беременности. Выбор препарата должен быть основан на опыте применения в конкретном учреждении и отсутствии отрицательного влияния на плод [15].

Вопрос о продолжительности лечения гестоза тяжелой степени и сроках родоразрешения является одним из наиболее спорных. Тяжелый гестоз, как угрожающее жизни состояние, не может быть вылечен, а следовательно, требует термации беременности. Однако контраргументом в клинической практике является состояние новорожденного, которое определяется не только и не столько тяжестью течения гестоза, сколько сроком гестации, при котором было произведено родоразрешение.

В нашей практике при наличии эффекта от лечения (онко-осмотерапия) тяжелого гестоза и даже преэклампсии (оценка дается начиная с первых 3–12 ч лечения) в ряде случаев (78,8%) удалось пролонгировать недоношенную беременность, в среднем на 2–16 дней (средний койко-день составил $9,6 \pm 2,1$ ч), провести профилактику респираторного дистресс-синдрома плода глюкокортикоидами и подготовку к родоразрешению.

В случае частичной эффективности лечения (отсутствие нарастания протеинурии, стабильные значения артериального давления, диурез не менее 30 мл/ч и отсутствие признаков усугубления полиорганной недостаточности, ухудшения функционального состояния плода) указанный выше комплекс терапии проводится в течение двух суток при беременности менее 32–34 недель.

Частота кесарева сечения у пациенток с гестозом составила 24,6%. В структуре показаний к абдоминальному родоразрешению в «первую тройку» входили показания, соответствующие плановому, запланированному кесареву сечению либо кесареву сечению, производимому в родах в связи с интранатальной переоценкой степени риска («сумма относительных показаний», «аномалии родовой деятельности у роженицы с высоким перинатальным риском», «задержкой роста плода у пациентки с гестозом и недонашиванием беременности»).

Нет необходимости отмечать, что одной из основных мер профилактики кровотечений в акушерстве является эффективное лечение и правильная тактика родоразрешения пациенток с гестозом. Иными словами, между «борьбой с гестозом» и «борьбой с акушерскими кровотечениями» можно поставить знак равенства. На клинических базах кафедры акушерства и гинекологии РУДН (за последние 10 лет применения осмоонкотерапии) в структуре акушерских кровотечений (на фоне общего снижения их частоты) произошли серьезные изменения: частота гипотонического кровотечения в раннем послеродовом периоде уменьшилась в 3,5 раза, частота кровотечения, связанного с задержкой частей плаценты,

уменьшилась вдвое, частота преждевременной отслойки плаценты уменьшилась в полтора раза.

В родовспомогательных стационарах (клинических базах кафедры акушерства и гинекологии РУДН) пациенток с эклампсией не было.

Результаты наших наблюдений совпадают с данными работы учреждений департамента здравоохранения г. Москвы: в 2003–2008 гг. частота эклампсии составляла 1:7000 родов, а в 2010–2011 гг. — 1:13000 родов, что соотносимо с показателями мировой статистики, где за последние 15 лет смерть от эклампсии снизилась со 110 000 в 1999 г. до 60 000 (почти в 2 раза) в 2010 г. за счет унификации терапевтического подхода [16, 17].

Рациональное лечение, основанное на онкоосмотерапии, стратификация дозы сернокислого магния согласно степени тяжести гестоза и своевременное родоразрешение позволяют профилактировать утяжеление гестоза и являются резервом для улучшения материнских и перинатальных исходов. ■

Литература

1. Бакшеев Н. С. Клинические лекции по акушерству. М.: Медицина, 1972. 512 с.
2. Зильбер А. П., Шифман Е. М. Акушерство глазами анестезиолога. Петрозаводск: Издательство ПГУ, 1997. 397 с.
3. Сидорова И. С., Кулаков В. И., Макаров И. О. Руководство по акушерству: учебное пособие. М.: Медицина, 2006. 848 с.
4. Redman C. W. G., Sargent I. L. Placental debris, oxidative stress and preeclampsia // Placenta. 2000. Vol. 21. P. 597–602.
5. Милованов А. П. Патология системы мать—плацента—плод: руководство для врачей. М.: Медицина, 1999. 448 с.
6. Шифман Е. М. Преэклампсия, эклампсия, Hellp-синдром: монография. М.: ИнтелТек, 2003. 432 с.
7. Айламазян Э. К., Кулаков В. И., Радзинский В. Е., Савельева Г. М. Акушерство: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 764 с.
8. Радзинский В. Е., Галина Т. В. Проблемы гестоза и подходы к их решению // Казанский медицинский журнал. 2007, т. 88, № 2, с. 114–117.
9. Баев О. Р., Игнатко И. В., Проценко Д. Н. и др. Гестоз: клиника, диагностика, акушерская тактика и интенсивная терапия: монография / Под общ. ред. А. Н. Стрижакова, А. И. Давыдова, З. М., Мусаева Л. И. М.: Инфомед, 2007. 79 с.
10. Коновалова О. В. Тяжелые формы гестоза: автореф. дис. ... канд. мед. наук М.: 2012. 23 с.
11. Радзинский В. Е. Акушерская агрессия. М.: Изд-во журнала Status praesens. 2011. 688 с.
12. Duley L., Gulmezoglu A. M., Henderson-Smart D. J. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia // Cochrane Database Syst Rev. 2003; CD000025.
13. Abalos E., Duley L., Steyn D. W., Henderson-Smart D. J. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007, Issue 1. Art. № CD002252. DOI: 10.1002/14651858. CD002252. pub2.
14. Duley L., Meher S., Abalos A. Management of Preeclampsia // BMJ. 2006, № 332, p. 463–468.
15. Гипертензия во время беременности. Преэклампсия. Эклампсия: клинический протокол. Проект «Мать и Дитя», 2012.
16. Справочные данные Минздравсоцразвития РФ, НЦ АГиП им. акад. Кулакова, М., 2012.
17. Савельева Г. М. и соавт. Эклампсия в современном акушерстве // Акушерство и гинекология. М.: 2010, № 6, с. 4–9.

СТАБИЗОЛ® ГЭК 6%

Гидроксипрохлорид



СТАБИЛЬНАЯ гемодинамика при гиповолемических состояниях

**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

ООО "Берлин-Хеми/А. Менарини" 123317, г. Москва, Пресненская набережная, д.10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б
Тел: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01 <http://www.berlin-chemie.ru>
Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту

Подробная информация о препарате содержится
в инструкции по применению (06.06.12)

На правах рекламы. Stab.mod. утв. в печать 02.04.2013

Экономические аспекты кадровых проблем в здравоохранении

К. А. Егiazарян*, кандидат медицинских наук

Л. Ж. Агтаева**, кандидат медицинских наук

*ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, **ФГБУ ЦНИИОИЗ МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: рынок труда в здравоохранении, аллокационная эффективность здравоохранения, оптимизация управления кадровыми ресурсами.

В любой отрасли современной экономики важнейшим фактором производства является труд. В последние десятилетия труд в сфере здравоохранения все больше специализируется. В медицинских учреждениях заметно возрастает роль лаборантов, техников, технологов, инженеров, экономистов, менеджеров и финансистов. Особенности труда в здравоохранении связаны со спецификой производимого «продукта». Так, несмотря на бурное развитие новых технологий в медицине, замена труда капиталом здесь возможна лишь в ограниченных пределах. Это классический пример отрасли, где труд, то есть «человеческий капитал», и капитал материально-технический выступают скорее компонентами, чем субститутами. Именно поэтому важнейшей стратегической составляющей развития здравоохранения является оптимизация управления кадровыми ресурсами.

Современные тенденции занятости в здравоохранении являются подтверждением все большей популярности медицинских профессий в развитых странах мира. Такую динамику теоретически можно объяснить ростом спроса на труд или его предложения. Зачастую увеличение занятости в здравоохранении связывают с проблемой старения населения. Изменение демографической структуры действительно требует увеличения численности врачей и медицинских сестер, так как пожилым людям объективно нужна более интенсивная медицинская помощь. Другим фактором, влияющим на увеличение числа занятых в здравоохранении, является рост

потребностей пациентов, усложнение медицинских услуг, требующих дополнительных трудовых ресурсов.

С другой стороны, встает вопрос о том, насколько экстенсивный рост трудовых ресурсов в здравоохранении способствует повышению эффективности этой отрасли. По данным World Development Indicators темпы роста численности врачей в 20 рассмотренных странах (в том числе в России) опережают темпы роста продолжительности жизни. В России, даже в начале 1990-х гг., когда занятость в стране в целом сокращалась, относительная численность врачей почти не изменилась, а вскоре превысила достигнутый при социализме уровень и продолжает неуклонно расти. Вместе с тем динамика продолжительности жизни в нашей стране не позволяет нам говорить о растущих результатах труда в отрасли здравоохранения.

Обеспокоенные постоянным увеличением занятости в здравоохранении, многие развитые страны целенаправленно проводили политику сдерживания расходов. Так, Канада и Великобритания отреагировала на избыток врачей ограничением иммиграции медицинского персонала, Дания сократила длительность рабочего дня, Египет и Франция ограничили прием в медицинские учебные заведения, Германия и Мексика сократила образование. Это привело к сокращению темпов роста численности врачей, хотя и не позволило в целом переломить тенденцию ее увеличения.

Для российского здравоохранения кроме экстенсивного роста трудовых ресурсов в целом характерна и неэффективная их структура. Тогда как во всех развитых странах мира труд врачей замещается работниками более низкой квалификации, Россия идет по обратному пути. Так, доля врачей

в общей численности занятых в здравоохранении в США в 2004 г. составляла 6,30%, в 2010 г. — 6,17%. В России этот показатель в 2004 г. составил 18,78%, в 2010 г. — 19,01%. Таким образом, самый дорогой ресурс используется малоэффективно и не по назначению.

Об этом свидетельствует и тот факт, что наряду с увеличением числа врачей проблемой большинства систем здравоохранения в мире является нехватка среднего медицинского персонала. И это независимо от моделей здравоохранения. Если по относительной численности врачей Россия стоит на одном из первых мест в мире, то пропорция «число медсестер/число врачей» в нашей стране значительно ниже, чем в большинстве развитых стран, и составляет 1,5/1.

Рынок труда медсестер имеет свои отличия от рынка труда врачей. Во-первых, это более массовая профессия, не требующая такого дорогого и продолжительного обучения. Оплата труда невысока, как и отдача от инвестиций в обучение. В результате для медицинской сестры часто оказывается экономически оправданным переход в другую сферу деятельности, где она может также использовать свои навыки, например стать няней, сиделкой. Поэтому для обеспечения системы здравоохранения медицинскими сестрами очень важно не только обучать и привлекать новых работников, но и создавать условия для стабильной занятости тех, кто уже трудится.

Стимулировать предложения труда медсестер можно путем увеличения числа рабочих мест и выпуска их медицинскими колледжами. Проблема низкой заработной платы и как следствие низкой занятости среднего медицинского персонала может рассматриваться как результат монополистического рынка

труда. Так, очень часто труд медсестер покупает единственная больница или амбулатория в городе или поселке. Это так называемая локальная монополия — единственный производитель медицинских услуг, он же единственный покупатель труда медицинских работников. Впоследствии монополист устанавливает как цену труда, так и уровень занятости ниже, чем в случае с совершенной конкуренцией. Эта проблема иногда может успешно решаться государством с помощью увеличения законодательно установленной минимальной заработной платы. Если же, как это чаще всего бывает в секторе здравоохранения, государство само выступает работодателем в лице региональных или местных органов власти, оно может ограничиться повышением гарантированного минимума оплаты в данной конкретной сфере деятельности.

Во всем мире сохраняется тенденция усиления специализации и сокращения доли врачей общей практики. Так, в США с 1960 г. по 2010 г. доля врачей общей практики снизилась с 50% до 34% (Henderson, 2010 г.). В странах, входящих в Организацию экономического сотрудничества и развития (ОЭСР), в целом число врачей выросло за последние 15 лет в среднем на 35%, но при этом прирост числа специалистов составил 50%, а врачей общей практики — лишь 20% (ОСЭР, 2011). В России же с 2004 г. по 2010 г. весь наблюдавшийся прирост численности врачей происходил за счет специалистов. Численность врачей общей практики тоже росла довольно быстрыми темпами. Однако они недостаточны для обеспечения существенных изменений в организации первичной медицинской помощи. На 1 января 2010 г. общее число работающих врачей общей практики достигло 6,5 тыс. человек, в то время как численность участковых терапевтов составила 39,4 тыс., участковых педиатров — 27,8 тыс. человек (Минздравсоцразвития РФ, 2010 г.). С 2005 по 2010 гг. по специальности «Общая врачебная практика (семейная медицина)» прошли подготовку в клинической ординатуре и на различных циклах повышения квалификации около 7 тыс. врачей. Но около 3 тыс. из них оказались не востребованы и продолжают работать в режиме участкового врача.

Реформирование первичной медицинской помощи имеет большие различия в региональном разрезе. В части субъектов РФ (Татарстан, Республика Карелия, Саха, Чувашия; Хабаровский

край, Московская, Ленинградская, Калужская, Белгородская, Воронежская, Самарская, Свердловская, Тверская, Тульская, Омская области, г. Санкт-Петербург) активно реализуют целевые программы развития общей врачебной практики. В то же время в 60% субъектов РФ врачей общей практики — единицы или их нет вообще. Обеспеченность такими врачами составляет 0,28 на 10 тыс. населения. Для сравнения: в европейских странах число врачей общей практики на 10 тыс. жителей в 2012 г. достигло в среднем 8.

Рост специализации врачей объясняется, с одной стороны, усложнением самой медицинской науки, появлением новых методов лечения и т.д., с другой стороны, оплата труда врачей специалистов выше, чем врачей общей практики. Это обуславливает повышение спроса на «узкие» специальности, и как следствие растет выпуск врачей-специалистов. Во многих странах мира пытаются сдерживать процесс специализации, т.к. он ведет к снижению аллокационной эффективности: использование врачей общей практики менее затратно (и с точки зрения образования, и с точки зрения заработной платы), а эффективность их деятельности выше.

Другая особенность занятости врачей — высокая географическая неравномерность распределения по территориям. Так, в России в 2010 г. при средней численности 49,4 врача на 10 тыс. населения регионы, наиболее обеспеченные врачебными кадрами, опережали средний уровень почти вдвое: Санкт-Петербург (83,5 врача на 10 тыс. населения), Чукотский автономный округ (81,6) и Москва (78,6). Но если Владимирская (34,4), Тульская (35,0) или Псковская (34,4) области могут частично компенсировать нехватку врачей за счет близости Москвы и Санкт-Петербурга, то население многих других регионов — например, Курганской области (27,7), Ульяновской области (36,4), Республики Ингушетии (23,4), Карачаево-Черкесской Республики (36,4) — лишены такой возможности. Географическая неравномерность распределения врачебных кадров по территории России за последние годы продолжает усиливаться.

Проблема географической дифференциации актуальна и для рынка труда медицинских сестер. В России в 2010 г. на 10 тыс. человек населения приходилось в среднем 108,6 человека среднего медицинского персонала.

При этом наблюдались значительные различия названного показателя по регионам: в Калининградской области — 84,4, в Ленинградской области — 73,1, в Москве — 99,3. В то же время в ряде регионов показатель значительно превышал среднюю величину: в Архангельской области — 139,8, в Калмыкии — 132,5, в Республике Тыва — 136,6, в Эвенкийском автономном округе — 159,6. Таким образом, обеспеченность медсестрами выше в тех регионах, где их заработная плата мало отличается от среднего уровня, и ниже там, где больше альтернативных возможностей занятости.

Для изменения ситуации кадровая политика в здравоохранении нашей страны должна быть направлена на оптимизацию:

- прогнозирования потребности в кадрах конкретных специальностей, планирования их подготовки и переподготовки;
- научно-обоснованной системы набора кадров в медицинские вузы;
- формирования целевых заказов на подготовку специалистов с заключением договоров между абитуриентами и учебными заведениями;
- обеспечения взаимодействия с другими ведомствами, организациями и учреждениями по вопросам труда и кадров;
- совершенствования системы оплаты труда. ■

Литература

1. Боссерт Т. и соавт. Оценка финансирования, образования, управления и политического контекста для стратегического планирования кадровых ресурсов здравоохранения. Женева: ВОЗ, 2009. 86 с.
2. Дашкова Е. С. Современные тенденции в подходах к системам мотивации персонала // Государственное управление. 2006. № 8.
3. Стародубов В. И., Михайлова Ю. В., Леонов С. А. Кадровые ресурсы здравоохранения Российской Федерации: состояние, проблемы и основные тенденции развития // Электронный научный журнал «Социальные аспекты здравоохранения». 2010. № 1.
4. Хананова Н. Альтернативные способы мотивации сотрудников // Управление компанией. 2002, № 3.
5. Широкова И. Управление качеством медицинской помощи — главная задача отрасли // Российские аптеки. 2003, № 4.
6. The world health report 2006: working together for health. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2006 г. (<http://www.who.int/whr/2006/en/index.html>, по состоянию на 16 сентября 2007 г.).

Гастродуоденальная патология при атопическом дерматите у детей

Т. Г. Маланичева*, доктор медицинских наук, профессор

С. Н. Денисова**, ***, доктор медицинских наук

М. Ю. Белицкая***, кандидат медицинских наук

А. М. Закирова*, кандидат медицинских наук

ГОУ ВПО Казанский ГМУ МЗ РФ, Казань

** ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

*** ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского, Москва

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, гастродуоденальная патология, грибы рода *Candida*.

Среди факторов риска развития кандидозной инфекции желудочно-кишечного тракта выделяют несбалансированное питание с дефицитом в пищевом рационе белков, витаминов [1–6]. При атопическом дерматите (АтД) также, как и при гастродуоденальной патологии, важное влияние на течение заболевания оказывает диетотерапия. У детей АтД в большинстве случаев ассоциирован с пищевой аллергией, а в 80–90% случаев основным аллергеном являются белки коровьего молока [7, 8]. В таких случаях возможна замена продуктов на основе коровьего молока на новозеландское козье молоко Амалтея, обеспечивающее адекватный рост и развитие ребенка.

В эксперименте на животных показано, что недостаточное поступление белка в организм сопровождается снижением фагоцитарной и бактериальной активности макрофагального звена, незавершенным фагоцитозом и повышением проницаемости кишечного барьера для грибов рода *Candida* [9]. Одной из причин присоединения микотической инфекции при АтД у детей считается носительство, связанное с гастродуоденальной патологией [10, 11].

Целью настоящей работы было изучение роли грибов рода *Candida* при формировании хронической гастродуоденальной патологии у детей с атопическим дерматитом, осложненным вторичной грибковой инфекцией, для совершенствования методов медикаментозного лечения и диетотерапии.

Материалы и методы исследования

Проведено углубленное обследование слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки на грибковую инфекцию у 64 детей с осложненными формами АтД вторичной грибковой инфекцией в возрасте от 3 до 16 лет. Материал для исследования брали с пораженных участков слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки во время проведения фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) с биопсией. Посев проводили на агаризованную среду Сабуро в 2 чашки Петри и выращивали культуру в течение 5 суток при 30 °С. Идентификацию грибов осуществляли общепринятыми микроскопическими и биохимическими методами: тесты на трубки прорастания и хламидиоспоры, ферментация углеводов. Выделенные культуры грибов тестировали на чувствительность к антимикотическим препаратам. Циркулирующий кандидозный антиген (ЦКА)

в сыворотке крови определяли с помощью амперометрического иммуноферментного сенсора [12].

Результаты и их обсуждение

Среди детей с АтД, осложненным кандидозной инфекцией, в 70,3% случаев имело место сочетанное поражение желудочно-кишечного тракта и кожи грибами рода *Candida*. Детей в возрасте от 3 до 7 лет — 22,2%, от 7 до 12 лет — 33,3%, от 12 до 16 лет — 44,4%. Дети с хроническим гастродуоденитом (ХГД) составили 66,7% (30 человек), с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) — 33,3% (15 человек).

Среди детей с ХГД поверхностная форма отмечалась у 3,3%, гипертрофическая — у 40%, эрозивная — у 56,7%, т.е. при сочетанных поражениях кожи и желудочно-кишечного тракта чаще отмечались эрозивные формы гастродуоденитов.

Изучение видового состава грибов рода *Candida* показало, что у детей с ХГД вид *Candida albicans* высевался в 80% случаев, *Candida krusei* — в 10%, *Candida stellatoidea* — в 6,7%, а *Candida tropicalis* — в 3,3%.

У детей с ХГД, имеющих сочетанное поражение кожи и слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта грибами рода *Candida*, в 83,3% случаев в сыворотке крови определялся высокий уровень циркулирующего кандидозного антигена (ЦКА), тогда как умеренный — в 16,7% случаев.

Наблюдались клинические особенности течения ХГД, ассоциированного с грибами рода *Candida*, при АтД у детей. Так, абдоминальные боли в 70% случаев были малоинтенсивными, тупыми, продолжительными по времени, локализованными в пилорoduоденальной зоне (73,3%). Проявления желудочной диспепсии (отрыжка, изжога) отсутствовали у 83,3% детей, тогда как симптомы кишечной диспепсии (метеоризм) встречались достаточно часто — у 63,3%. У всех больных имело место ухудшение состояния после употребления продуктов, содержащих грибы (дрожжевое тесто, кисломолочные и сладкие напитки и др.).

Результаты ФГДС в группе детей с ХГД, ассоциированным с грибами рода *Candida*, показали, что у 56,7% детей отмечались эрозии, у 100% — наличие отека и застойной гиперемии, а у 13,3% — белесоватые мелкоочечные наложения, а также во всех наблюдениях сохранение признаков активности процесса после стандартной терапии заболевания.

Изучение видового состава грибов рода *Candida* у детей с ЯБДК, ассоциированной с грибами рода *Candida*, на фоне АтД показало, что на первом месте находятся грибы *Candida albicans* —

66,9%, на втором месте *Candida krusei* — 13,3%, другие виды рода *Candida* встречались в единичных случаях.

Среди пациентов с ЯБДК, имеющих колонизацию слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки грибами рода *Candida*, во всех случаях в сыворотке крови определялся циркулирующий кандидозный антиген. Причем высокий уровень ЦКА отмечался в 86,7% случаев, а умеренный — в 13,3%.

Были выявлены клинические особенности течения ЯБДК, ассоциированной с грибами рода *Candida* при atopическом дерматите, осложненном микотической инфекцией у детей. Наиболее характерными являются длительное вялотекущее течение болезни в 93% и ноющие малоинтенсивные боли в животе в 80%. Реже отмечался «мойнигамовский» ритм болей — в 26,7%. Боли чаще локализовались в пилорoduodenальной зоне (60%). Признаки желудочной диспепсии выражены слабо (отрыжка, изжога) — в 46,7% или отсутствовали полностью — в 33,3%. Отмечались проявления кишечной диспепсии (метеоризм), особенно после употребления в рационе продуктов, содержащих грибы (кисломолочные продукты, дрожжевое тесто, сыр и др.), и сладких напитков — в 80%.

Таким образом, у детей с АтД, осложненным кандидозной инфекцией, в 70,3% случаев имел место сочетанное поражение желудочно-кишечного тракта и кожи грибами рода *Candida*. ХГД отмечался в 66,7%, ЯБДК — в 33,3%. Среди видового состава при данных формах хронической гастродуоденальной патологии на первом месте находились грибы *Candida albicans*, а в сыворотке крови определялся ЦКА, причем чаще в высоких концентрациях. Выявлены клинические и эндоскопические особенности течения ХГД и ЯБДК, ассоциированных с грибами рода *Candida*. Исходя из этого, детей с АтД, осложненным вторичной грибковой инфекцией с сопутствующей хронической гастродуоденальной патологией, необходимо обследовать на наличие кандидозной

инфекции желудочно-кишечного тракта. В случае ее выявления показано назначение антимикотиков в составе комплексной терапии и коррекция диетотерапии с исключением из рациона питания продуктов, содержащих грибы в процессе производства, в том числе кисломолочных продуктов, либо их заменой новозеландским козьим молоком Амаптея. ■

Литература

1. Баженов Л. Г., Перепелова И. Н. *Helicobacter pylori* и грибы рода *Candida* при гастроэнтеродуоденальной патологии // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1997. № 3. С. 100–101.
2. Гукасян Д. А., Суворова К. Н., Ибрагимова Г. В. Влияние микотической инфекции и сенсибилизации на течение atopического дерматита // Вестник дерматологии и венерологии. 1993. № 2. С. 54–57.
3. Маланicheva Т. Г., Хаертдинова Л. А., Денисова С. Н. Atopический дерматит у детей, осложненный вторичной инфекцией. Казань: Медицина, 2007. 144 с.
4. Узунова А. Н., Петрухин А. А., Абрамовская Л. Б. Клинико-морфологические особенности хронического гастродуоденита у детей, ассоциированного с кандидозной инфекцией // Проблемы медицинской микологии. 2003. № 2. Т. 5. С. 49–50.
5. Reese I., Worm M. Stellenwert pseudoallergischer Reactionen und Einfluss von Zucker bei der atopischen Dermatitis // Allergol. 2002. 5: 264–268.
6. Valenta R., Seiberler S., Nattler S. et al. Autoallergy: a pathogenic factor in atopical dermatitis // J. Allergy Clin. Immunol. 2000. 105: 432–437.
7. Смирнова Г. И. Современные технологии диагностики и лечения тяжелых форм аллергодерматозов у детей. М.: «Альба Плюс», 2006.
8. Ellis C., Luger T., Abeck D., Allen R., Graham-Brown R. A., De Prost Y. et al. ICCAD II Faculty. International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II). Clinical update and current treatment strategies // Br J Dermatol. 2003; 148, Suppl 63: 3–10.
9. Смирнова Г. И. Значение микотической инфекции при осложненном течении atopического дерматита // Материалы I Всероссийского конгресса по медицинской микологии. М., 2003. Т. I. С. 216–217.
10. Odds F. S. et al. Atopic dermatitis and mycotic associations // Br. J. Dermatol. 1983. Vol. 139 (1). P. 73–76.
11. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение. М.: «Трида-Х», 2001. 472 с.
12. Кутырева М. Н., Медянцева Э. П., Халдеева Е. В. Определение антигена *Candida albicans* с помощью амперометрического иммуноферментного сенсора // Вопросы медицинской химии. 1998. № 2. С. 72–178.

смеси НЭННИ®



БИБИКОЛЬ
детское и диетическое питание на основе козьего молока

смеси для детей
на основе
НАТУРАЛЬНОГО
козьего молока

НЭННИ классика

адаптированная сухая молочная смесь для детей с рождения до 1 года

НЭННИ 1 с пребиотиками

адаптированная сухая молочная смесь для детей от 0 до 6 месяцев

НЭННИ 2 с пребиотиками

адаптированная сухая молочная смесь для детей с 6 месяцев

НЭННИ 3

сухой молочный напиток для детей от 1 года



СМЕСИ НЭННИ - 5 ФАКТОРОВ ОПТИМАЛЬНОГО ВЫБОРА:

- Близость к женскому молоку по структуре белка
- Сбалансированность состава
- Натуральность
- Экологическая чистота
- Возможность кормления детей с непереносимостью белков коровьего молока и риском развития пищевой аллергии

ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ СМЕСЕЙ НЭННИ

- Здоровым детям при невозможности грудного вскармливания
- Для профилактики непереносимости белков коровьего молока и риска развития пищевой аллергии у детей
- Детям с непереносимостью белков коровьего молока
- Детям с недостаточным набором веса
- Детям с функциональными нарушениями пищеварения при отсутствии лактазной недостаточности
- Детям со склонностью к запорам*
- Детям с неустойчивым стулом**

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ СМЕСЕЙ НЭННИ

- Лактазная недостаточность
- Аллергия и/или сенсибилизация к козьему молоку
- * - только НЭННИ 1 с пребиотиками, НЭННИ 2 с пребиотиками, НЭННИ 3
- ** - только НЭННИ классика и НЭННИ 3

Лучшее питание для младенца – грудное молоко. Назначать только при невозможности или недостаточности грудного вскармливания. Перевод ребенка на искусственное вскармливание должен осуществляться после консультации с врачом-специалистом. Реклама. Товар сертифицирован.

Полная информация:
www.bibical.ru



Телефон горячей линии
8 800 200 888 0



Влияние наследственной тромбофилии на течение пурпуры Шенлейна–Геноха у детей

Н. В. Ширинбекова*

В. И. Ларионова**, доктор медицинских наук, профессор

Г. А. Новик*, доктор медицинских наук, профессор

* ГБОУ ВПО СПбГМУ МЗ РФ,

** ФГБУ «НИДОИ им. Г. И. Турнера МЗ РФ, Санкт-Петербург

Ключевые слова: тромбофилия, пурпура Шенлейна–Геноха, венозный тромбоэмболизм, полиморфизм генов, генетический анализ, маркеры тромбофилии, гемостаз, васкулиты.

Тромбофилия описывается как состояние повышенного риска венозного и случайного артериального тромбоэмболизма вследствие гематологических причин. Данная патология может быть мультифакторным нарушением с врожденными генетическими дефек-

тами антикоагулянтных и прокоагулянтных факторов в сочетании с приобретенной патологией гемостаза. Заболевание может рассматриваться у пациентов с документированными необъяснимыми тромботическими эпизодами или с положительным семейным анамнезом. Тромбофилия не является болезнью в общепринятом значении этого понятия и практически не имеет клинических проявлений, что затрудняет ее диагностику

до развития первого эпизода тромбообразования [1].

Венозный тромбоэмболизм (ВТЭ) у детей является важной проблемой, которому способствуют венозный стаз, повреждение эндотелия либо гиперкоагуляция. Приобретенные тромбофилии и маркеры активации коагуляции распространены в педиатрическом ВТЭ, в то время как наследственная тромбофилия — явление реже встречающееся, но не менее важное.

Диагностика последней, скорее всего, более актуальна у детей, чем у людей пожилого возраста [2–4].

Более чем 90% новорожденных и детей с ВТЭ имеют один или более факторов риска. Наиболее распространенными протромботическими факторами риска у детей являются: наличие центрального венозного катетера, инфекция, обезвоживание, трансплантация костного мозга у онкологических больных, хирургическая коррекция при врожденных заболеваниях сердечно-сосудистой системы, травмы, операции и семейная история ВТЭ. Поскольку венозный тромбоз главным образом вызван нарушениями в плазменном звене системы гемостаза, то нарушения регуляции факторов коагуляции являются фактором риска для ВТЭ [5].

Сложившаяся ситуация во многом объясняется многофакторной природой тромбозов в каждом случае и сложным характером взаимодействия генетических и экзогенных факторов риска, лежащих в основе или провоцирующих развитие патологических сдвигов в системе гемостаза [6, 7].

Одним из важнейших факторов риска развития тромбозов являются васкулиты. Это гетерогенная группа заболеваний, основным морфологическим признаком которых является воспаление сосудистой стенки различного генеза. Васкулиты могут быть первичными (системными) как самостоятельное заболевание и/или вторичными, то есть сопутствовать основному заболеванию. Бесспорным является факт, что нарушения в системе иммунитета и гемостаза — ведущие патогенетические звенья в развитии васкулитов. Иммунное повреждение сосудистой стенки приводит к снижению тромборезистентности и активации тромбоцитов с последующей секрецией вазоактивных веществ, активацией плазменного гемостаза, увеличению секреции ингибитора активатора плазминогена-1 и снижению секреции тканевого активатора плазминогена, а также тромбомодулина. В результате взаимодействия иммунных и гемостазиологических факторов создаются условия для прогрессирования нарушений микроциркуляции, микротромбирования, ишемии и повреждения тканей [8].

Исследования последних лет доказали, что проблема диагностики, лечения и профилактики тромбоза актуальна для педиатрической практики,

поскольку различные тромботические осложнения наблюдаются у детей не так редко, как представлялось ранее [9]. Этиологические факторы развития тромбозов в детском возрасте многообразны, но роль генетических поломок гемостаза как причина тромбоза у детей недостаточно изучена [10]. Таким образом, одной из причин развития тромбоваскулита при данной патологии можно предположить наличие наследственной тромбофилии, которая в той или иной степени может способствовать более тяжелому течению заболевания. Существуют единичные работы по изучению генетических маркеров тромбофилий при васкулитах у детей. Однако их роль в патогенетическом механизме микротромбоваскулитной реакции остается малоизученной. Между тем изучение этого вопроса представляется нам весьма важным, так как позволит не только улучшить диагностику гемостазиологических нарушений, развивающихся у детей с иммунокомплексным микротромбоваскулитом, но и проводить патогенетически обоснованные методы коррекции выявленных нарушений.

Целью настоящего исследования был анализ клинико-анамнестических и молекулярно-генетических данных у детей с пурпурой Шенлейна–Геноха (ПШГ).

Материалы и методы исследования

Обследован 41 ребенок: 21 мальчик и 20 девочек, находившихся на лечении в гематологическом отделении ДГБ № 1 г. Санкт-Петербург. Возраст обследованных составил от 2 до 17 лет (средний возраст 8,2 года). Диагностику ПШГ осуществляли на основании клинико-анамнестических и лабораторных данных. В зависимости от течения заболевания были сформированы две группы: I группа — дети с острым течением ПШГ (23 пациента); II группа — дети с рецидивирующим течением (18 пациентов). В качестве контрольной была выбрана группа из практически здоровых детей (20 мальчиков и 11 девочек) в возрасте от 4 до 17 лет (средний возраст 12,5 лет).

Выделение ДНК осуществляли модифицированным фенольно-хлороформным методом из лейкоцитов периферической крови. Молекулярно-генетическое исследование включало тестирование генов, кодирующих компоненты плазмен-

ного звена гемостаза: инсерционно-делеционного полиморфизма 4G/5G гена PAI-1, мутации фактора V Лейден G1691A (FVL), мутации G20210 A гена протромбина (G20210A FII), полиморфизм —455 G/A гена бета цепи фибриногена (—455 G/A FGB); гена, кодирующего компонент тромбоцитарного рецептора, опосредующего процесс агрегации тромбоцитов: полиморфизм PA1A2 (Leu33Pro) гена GpIIa мембраны тромбоцита и гена компонента, вовлеченного в патогенез эндотелиальной дисфункции: полиморфизма C677T гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR).

Определения мутации Лейден, мутации G20210A протромбина и полиморфизма C677T MTHFR осуществляли методом мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью набора реагентов «ТромбоГЕН» (ООО «ГЕН», Россия).

Идентификацию инсерционно-делеционного (I/D) полиморфизма 4G/5G —675 гена PAI-1 определяли методом проведения ПЦР с последующим электрофоретическим разделением в 2% агарозном геле [11].

Идентификацию аллелей генов —455 G/A FGB и PA1A2 GpIIa проводили при помощи ПЦР с последующим рестрикционным анализом [12, 13].

Обработка результатов исследования проведена с использованием следующих методов статистической обработки: критерий, критерий Фишера.

Результаты и их обсуждение

Распределение аллелей и генотипов исследуемых полиморфизмов не отличалось в группах детей с ПШГ и контрольной группе и соответствовало распределению Харди–Вайберга. Различий в распределении аллелей и генотипов в зависимости от пола также найдено не было.

Мутация Лейден в группе контроля и группе ПШГ не была обнаружена.

Генотип GA мутации +20210 G/A гена протромбина обнаружен у одного пациента из группы с острым течением ПШГ.

При анализе полиморфизмов PA1A2 (Leu33Pro33) гена рецептора GpIIa мембраны тромбоцита и —455 G/A гена FGB были найдены отличия в распределении генотипов и аллелей у детей с наличием (1) и без (2) некротического компонента в структуре кожного синдрома.

Генотип A1A2 и аллель A2 достоверно чаще ($p < 0,05$) встречались в группе

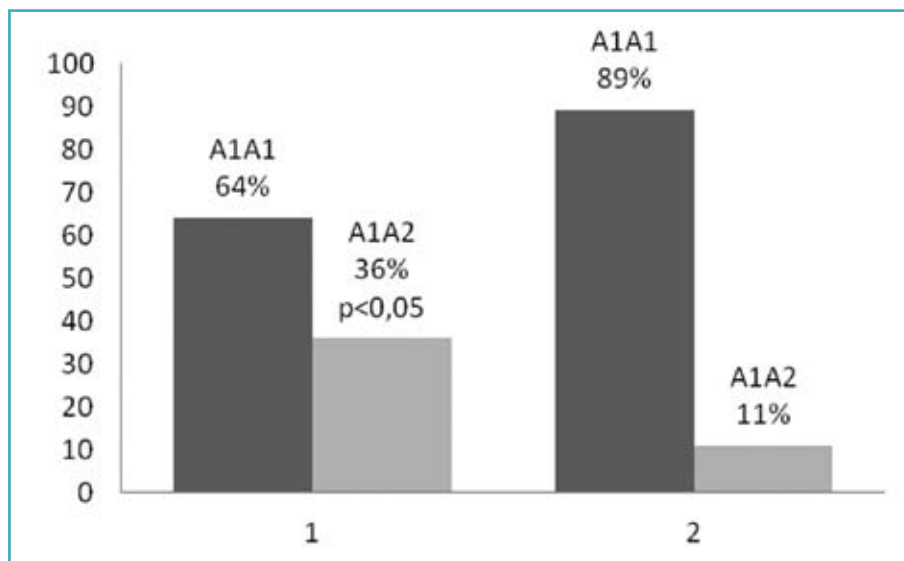


Рис. 1. Распределение генотипов PIA1A2 гена GpIIb у детей с ПШГ (1 — кожный синдром с некротическим компонентом, 2 — кожный синдром без некротического компонента)

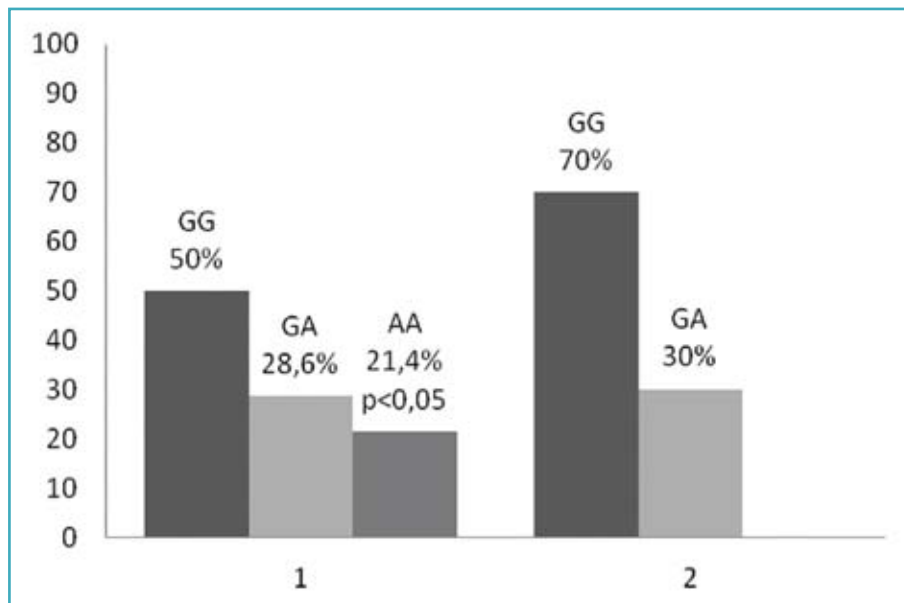


Рис. 2. Распределение генотипов -455G/A полиморфизма гена FGB у детей с ПШГ (1 — кожный синдром с некротическим компонентом, 2 — кожный синдром без некротического компонента)

детей с некротическим компонентом в отличие от детей без некротического компонента (рис. 1). Других отличий в распределении генотипов и аллелей данного полиморфизма в группах найдено не было.

Генотип GG и GA в первой группе встречался в 50% и 28,6%, а во второй в 70% и 30% случаев и не имел статистически значимой разницы. Генотип AA достоверно чаще (21,4%, $p < 0,05$) встречался в группе детей, имеющих некротический компонент, в отличие от детей без некротических элементов, где данный генотип не был обнаружен (рис. 2).

Выводы

Таким образом, по результатам проведенного нами исследования, наличие аллеля А гена бета цепи фибриногена и аллеля А2 гена GpIIb повышает риск развития некрозов кожи у детей с ПШГ, что следует учитывать при проведении антикоагулянтной и антиагрегантной терапии. При неэффективности стандартной антикоагулянтной и антиагрегантной терапии следует провести молекулярно-генетическое тестирование полиморфизма -455 G/A гена бета цепи фибриногена -455 G/A FGB) и полиморфизм PIA1A2 (Leu33Pro) гена

тромбоцитарного рецептора GpIIb тромбоцитов. ■

Литература

1. Шумихина М. В. Анализ функционального состояния почек и почечной гемодинамики у детей с наследственной тромбофилией: Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2011. 27 с.
2. Andrew M., David M., Adams M. et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE // *Blood*. 1994. V. 83. P. 1251–1257.
3. Schmidt B., Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and International Registry // *Pediatrics*. 1995. V. 96. P. 939–943.
4. Nowak-Gottl U., von Kries R., Gobel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey // *Arch Dis Child*. 1997. V. 76. P. 163–167.
5. Van Ommen C. H., Heijboer H., Buller H. R. et al. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in the Netherlands // *J Pediatr*. 2001. V. 139. P. 676–681.
6. Goldenberg N. A., Knapp-Clevenger R., Manco-Johnson M. J. Elevated plasma factor VIII and D-dimer levels as predictors of poor outcomes of thrombosis in children // *N Engl J Med*. 2004. V. 351. P. 1081–1088.
7. Goldenberg N. A. Thrombophilia states and markers of coagulation activation in the prediction of pediatric venous thromboembolic outcomes: a comparative analysis with respect to adult evidence // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2008. P. 236–244.
8. Шилкина Н. П. Дискуссионные проблемы системных васкулитов // *Терапевтический архив*. 2001. № 5. С. 48–51.
9. Kenet G., Nowak-Gottl U. Venous thromboembolism in neonates and children // *Best Pract Res Clin Haematol*. 2012. Vol. 25, № 3. P. 333–344.
10. Zhou R. F., Cai X. H., Xie S., Wang X. F., Wang H. L. Molecular mechanism for hereditary protein C deficiency in two Chinese families with thrombosis // *J Thromb Haemost*. 2006. V. 4, № 5. P. 1154–1156.
11. Mansfield M. W., Stickland M. H., Grant P. J. Plasminogen activator inhibitor-1 PAI-1 promoter polymorphism and coronary artery disease in non-insulin-dependent diabetes // *Thrombosis and Haemostasis*. 1995. V. 74. P. 1032–1034.
12. Mannucci P. M., Mari D., Merati G. et al. Gene polymorphisms predicting high plasma levels of coagulation and fibrinolysis proteins. A study in centenarians // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997. V. 17, № 4. P. 755–759.
13. Newman P. J., Valentin N. Human platelet alloantigens: recent findings, new perspectives // *Thromb Haemost*. 1995. V. 74, № 1. P. 234–239.

Антигистаминные препараты в терапии коморбидных больных

А. Л. Вёрткин, доктор медицинских наук, профессор

А. С. Скотников, кандидат медицинских наук

М. А. Фельдман

ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: аллергия, гистамин, антигистаминные средства, блокада рецепторов гистамина, седативный эффект, антигистаминные препараты 3-го поколения.

Антигистаминные средства — это лекарственные средства, полностью или частично угнетающие действие гистамина. Гистамин является важнейшим медиатором различных физиологических и патологических процессов в организме. Повышение его концентрации вызывает спазм гладких мышц и бронхов, расширение кровеносных сосудов, снижение артериального давления, увеличение проницаемости капилляров, усиление секреции желудочного сока и т. д.

Целесообразность применения антигистаминных препаратов обусловлена увеличением в течение последних лет числа больных аллергическими реакциями: крапивницей, атопическим дерматитом, аллергическим ринитом и конъюнктивитом (поллинозом). Эти состояния, как правило, не являются жизнеугрожающими, однако требуют активного терапевтического вмешательства, которое должно быть эффективным, безопасным и хорошо переносимым пациентами.

Данная группа лекарственных препаратов предотвращает или устраняет избыточные физиологические эффекты эндогенного гистамина в организме путем снижения его концентрации в тканях, а также с помощью блокады гистаминовых рецепторов. Большинство используемых антигистаминных средств обладает рядом специфических фармакологических свойств, характеризующих их как отдельную группу. К ним относятся противозудный, противоотечный, антиспастический, антихолинергический, антисеротониновый, седативный и местноанестезирующий эффекты, а также профилактика гистамининдуцированного бронхоспазма.

Первые вещества, обладающие антигистаминной активностью, были синтезированы в 1920-х гг. В 1960-е гг. были выделены три подтипа рецепторов к гистамину: H_1 , H_2 и H_3 , различающиеся по строению, локализации и физиологическим эффектам, возникающим при их активации и блокаде [1].

Антигистаминный эффект, развивающийся при блокаде рецепторов гистамина 1-го типа, используется преимущественно в аллергологии, а также с целью достижения седативного, снотворного или противорвотного действия.

Антигистаминный эффект, развивающийся при блокаде рецепторов гистамина 2-го типа, используется в гастроэн-

терологии для подавления гистаминозависимой секреции соляной кислоты обкладочными клетками фундальных желез желудка.

Существует несколько классификаций антигистаминных препаратов. В основу наиболее популярной классификации H_1 -гистаминоблокаторов был положен их седативный эффект [2].

По степени седативной активности выделяют три группы, или «поколения», антигистаминных средств: H_1 -антагонисты 1-го поколения, обладающие заметным седативным эффектом; H_1 -антагонисты 2-го поколения, не дающие седативного эффекта в рекомендуемой терапевтической дозе, однако, при увеличении дозы, проявляющие седативный эффект; и H_1 -антагонисты 3-го поколения, не вызывающие признаков седации даже при превышении терапевтической дозы. Кроме того, H_1 -антагонисты 3-го поколения помимо высшей антигистаминной активности не вызывают кардиотоксического действия, характерного для препаратов 2-го поколения.

H_1 -антагонисты 1-го поколения

Все антигистаминные препараты 1-го поколения хорошо растворяются в жирах и, помимо H_1 -гистаминовых, блокируют также холинергические, мускариновые и серотониновые рецепторы. Растворимостью в липидах определяется их седативное действие. В результате липофильности H_1 -гистаминовые блокаторы хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер и блокируют H_1 -рецепторы головного мозга. Степень проявления седативного эффекта препаратов 1-го поколения варьирует от умеренной до выраженной, усиливаясь при их совместном приеме с алкоголем или психотропными средствами. В связи с этим некоторые из H_1 -гистаминовых блокаторов даже используются как снотворные (доксиламин). Однако вместо седации иногда (на фоне приема больших доз) возникает обратный — возбуждающий эффект, так называемое психомоторное возбуждение. Из-за седативного эффекта большинство препаратов 1-го поколения нельзя использовать в период выполнения работ, требующих повышенного внимания.

Другим психотропным эффектом, присущим отдельным представителям (гидроксизин) H_1 -гистаминовых блокаторов первого поколения, является анксиолитическое действие, обусловленное подавлением активности центральной нервной системы в определенных участках подкорковой области.



Атропиноподобные реакции наиболее характерны для этаноламинов и этилендиаминов. Эти эффекты проявляются сухостью во рту и носоглотке, задержкой мочи, запорами, тахикардией и нарушениями зрения.

Данное свойство H_1 -гистаминовых блокаторов может усилить бронхообструкцию при бронхиальной астме (в связи с увеличением вязкости мокроты), вызвать обострение глаукомы и привести к инфравезикальной обструкции при аденоме предстательной железы, в связи с чем их применение у коморбидных больных должно быть максимально ограничено. Противорвотный и противоукачивающий эффекты антигистаминных препаратов 1-го поколения также связаны с их центральным холинолитическим действием. Дифенгидрамин, прометазин, циклизин, меклизин уменьшают стимуляцию вестибулярных рецепторов и угнетают функцию лабиринта, в связи с чем могут использоваться при болезнях движения. Ряд H_1 -гистаминоблокаторов, ингибируя центральные эффекты ацетилхолина, уменьшают симптомы паркинсонизма.

Противокашлевое действие, которое реализуется за счет непосредственного действия на кашлевой центр в продолговатом мозге, наиболее характерно для дифенгидрамина. Антисеротониновый эффект, свойственный, прежде всего, ципрогептадину, обуславливает его применение при мигрени.

Альфа-1-блокирующий эффект с периферической вазодилатацией, особенно присущий антигистаминным препаратам фенотиазинового ряда, может приводить к транзиторному снижению артериального давления. Также для большинства антигистаминных средств 1-го поколения свойственно местноанестезирующее действие, возникающее 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.

Все вышеперечисленные качества позволили антигистаминным средствам 1-го поколения занять клиническую нишу в области лечения таких не связанных с аллергией заболеваний, как мигрень, нарушения сна, экстрапиримидные расстройства, тревога и укачивание. Некоторые антигистаминные препараты 1-го поколения входят в состав комбинированных

препаратов, применяющихся при простуде, с целью оказания успокаивающего и снотворного эффекта (рис.).

Антигистаминные препараты 1-го поколения отличаются от 2-го поколения кратковременностью воздействия при относительно быстром наступлении клинического эффекта, поэтому многие из них выпускаются в парентеральных формах.

H_1 -антагонисты 2-го поколения

Появление новой генерации противогистаминных средств значительно расширило возможности их использования в клинической практике для лечения аллергических заболеваний. Для всех антигистаминных препаратов 2-го поколения характерна высокая специфичность и высокое сродство к H_1 -рецепторам при отсутствии влияния на холиновые и серотониновые рецепторы, поэтому, в отличие от предыдущего поколения, препараты 2-го поколения практически не обладают седативным и холинолитическим эффектами. Быстрое наступление эффекта и его пролонгация может достигаться за счет высокого связывания препаратов с белками-переносчиками, их кумуляции в организме, а также замедленного выведения. Минимальный седативный эффект при использовании препаратов в терапевтических дозах объясняется слабым прохождением гематоэнцефалического барьера вследствие особенностей структуры этих средств. У некоторых особенно чувствительных лиц может наблюдаться умеренная сонливость, которая редко бывает причиной отмены препарата. Необходимо отметить, что при длительном применении препаратов данной группы отсутствуют явления привыкания, резистентности и тахифилаксии [3].

Однако есть и «обратная сторона медали». Антигистаминные блокаторы 2-го поколения обладают способностью блокировать калиевые каналы сердечной мышцы, что ассоциируется с удлинением интервала QT, нарушениями ритма сердца и увеличением риска внезапной смерти. Вероятность возникновения данных побочных эффектов увеличивается у пациентов с выраженными нарушениями функции печени, а также при сочетании антигистаминных средств с противогрибковыми препаратами (кетоконазол, интраконазол), макролидами (эритромицин, кларитромицин) и антидепрессантами (флуоксетин, сертралин, пароксетин).

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

АПРЕЛЬ ЮБИЛЕЙНЫЙ XX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

15–19 апреля, г. Москва, проспект Вернадского, д. 84
(здание РАГС)

Минздравсоцразвития РФ, Министерство образования
и науки РФ, РАН, РАМН, РМАПО, Фонд «Здоровье»

Тел.: (499) 267-50-04, 261-22-09

Официальный сайт Конгресса: www.medlife.ru

РЕГИОНАЛЬНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«УПРАВЛЕНИЕ РИСКОМ: ЧТО МЫ ЗНАЕМ О
ПРОФИЛАКТИКЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА ЧЕРЕЗ 100 ЛЕТ»
ВЫСТАВКА

«КАРДИОЛОГИЯ. УРАЛ 2013»

25–26 апреля, Екатеринбург, ЦМТЕ (ул. Куйбышева, 44)
RTE Group

Тел.: +7 (343) 310 32 50; 310 32 47.

E-mail: a.lukoshkova@rte-ural.ru

www.rte-expo.ru

МАЙ «САНКТ-ПЕТЕРБУРГ-ГАСТРО-2013»

15-ый Международный Славяно-Балтийский научный
медицинский форум

13–15 мая, г. Санкт-Петербург, Holiday Inn «Московские
Ворота»

ООО «Гастро», ООО «Аванетик»

Тел.: (812) 644-53-44

E-mail: gastroforum@inbox.ru

www.gastroforum.ru

МЕДИЦИНА ДЛЯ ВАС 2013

6-я специализированная выставка медицинского
оборудования, инструментов и материалов,
фармацевтических средств и стоматологии

16–18 мая, г. Саратов, Дворец спорта

ВЦ «Софит-Экспо» Тел.: (845-2) 205-470

www.expo.soft.ru

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП ЗАБОЛЕВАНИЙ. ЛАБОРАТОРНЫЙ АНАЛИЗ

VI Научно-практическая конференция

16-17 мая, г. Москва, Здание Правительства Москвы
(ул. Новый Арбат, 36/9)

Тел.: (495) 797-62-92

E-mail: info@infomedfarmdialog.ru

www.infomedfarmdialog.ru

С более подробной информацией о предстоящих мероприятиях Вы
сможете ознакомиться на сайте журнала «Лечащий Врач»
<http://www.lvrach.ru> в разделе «мероприятия»

реклама

Кроме того, следует иметь в виду, что для некоторых препаратов 2-го поколения (терфенадин, астемизол) характерен кардиотоксический эффект, который не связан с их антигистаминной активностью и, следовательно, является специфичным для определенных препаратов, а не всего класса H_1 -гистаминоблокаторов 2-го поколения. В подтверждение этого факта в клинических исследованиях акривастина, цетиризина, эбастина, фексофенадина, норастемизола и дескарбоэтоксилоратадина кардиотоксического эффекта не зарегистрировано [4].

Таким образом, к достоинствам антигистаминных препаратов 2-го поколения относятся более широкий спектр показаний для применения (бронхиальная астма, atopический дерматит, поллиноз, аллергический ринит) и наличие дополнительных противоаллергических эффектов: способности стабилизировать мембраны тучных клеток, подавлять накопление эозинофилов в дыхательных путях.

H_1 -антагонисты 3-го поколения

H_1 -антагонисты 3-го поколения в настоящее время представлены двумя препаратами — цетиризином и фексофенадином. Данный класс лекарственных средств принципиально отличается от своих предшественников тем, что препараты этой группы являются активными метаболитами антигистаминных препаратов предыдущего поколения. Их самым главным преимуществом является отсутствие влияния на интервал QT. В терапевтических дозах антигистаминные препараты 3-го поколения вызывают седативный эффект чрезвычайно редко, он не бывает настолько выраженным, чтобы стать причиной отмены препарата. Кроме того, другим очевидным преимуществом представителей этой группы является отсутствие феномена тахифилаксии, что дает возможность проводить длительные курсы противоаллергического лечения.

H_1 -антагонисты 3-го поколения близки к идеальным противоаллергическим препаратам, а их усовершенствование направлено на ликвидацию даже минимального седативного эффекта, ускорение всасывания пероральных препаратов и распределение их в органах-мишенях, а также повышение биодоступности и длительности периода полувыведения. Более того, разработчики антигистаминных препаратов 3-го поколения преследуют возможность приема препаратов один раз в сутки и сохранение его клинического эффекта в течение 24 ч при отсутствии необходимости в коррекции режима дозирования у больных с нарушенной функцией печени и почек [5]. Отсутствие клинически значимого взаимодействия с другими лекарственными средствами в условиях вынужденной полипрагмазии, увеличение противовоспалительной активности и способности препаратов модифицировать активацию эпителиальных клеток способны сделать данное поколение антигистаминных средств практически безупречным. ■

Литература

1. Полосая О. Б., Силина Е. Г. Антигистаминные препараты: от димедрола к телфасту // Лечащий Врач. 2001, № 3, с. 1–7.
2. Левин Я. И., Ковров Г. В. Антигистаминные препараты и седация // Аллергология. 2002, № 3.
3. Малахов А. Б., Волков И. К., Малахова-Капанадзе М. А. Антигистаминные препараты и их место в терапии аллергических заболеваний // Справочник поликлинического врача. 2007, № 1, с. 23–28.
4. Смоленов И. В., Смирнов Н. А. Современные антигистаминные препараты // Новые лекарства и новости фармакотерапии. 1999, № 5.
5. Тузлукова Е. Б., Ильина Н. И., Лусс Л. В. Антигистаминные препараты // Русский медицинский журнал. 2002, т. 10, № 5, с. 269–272.

Эффективность нового альгинат-антацидного препарата в устранении постпрандиального рефлюкса

О. Б. Янова, кандидат медицинских наук
О. И. Березина, кандидат медицинских наук
В. А. Ким, кандидат медицинских наук

ГБУЗ ЦНИИГ ДЗМ, Москва

Ключевые слова: альгинат-антацидный препарат, кислотный карман, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, антациды.

В медицине существует понятие физиологического гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР), появившееся с внедрением pH-мониторинга, — это кратковременный кислый рефлюкс, связанный с приемом пищи и не приводящий к появлению у человека характерных симптомов [1, 2]. Большинство больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) также предъявляют жалобы на изжогу, которая возникает чаще после еды [3]. Несколько позднее J. Fletcher и соавт. доказали, что после приема пищи на поверхности содержимого желудка в зоне пищеводно-желудочного перехода образуется слой кислоты (среднее значение pH 1,6), названный «кислотным карманом» [4]. «Кислотный карман» является источником кислоты, поступающей в дистальный отдел пищевода после приема пищи, формируется он через 15 минут после еды и сохраняется около 2 часов [5]. У больных ГЭРБ имеется достаточно предпосылок (низкое давление в области нижнего пищеводного сфинктера (НПС), увеличенное количество транзитных расслаблений НПС, наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы) для появления кислых ГЭР после еды, и нейтрализация «кислотного кармана» позволит предотвратить их возникновение. Однако нейтрализация «кислотного кармана» не слишком простая задача. На фоне стандартных терапевтических доз ингибиторов протонной помпы «кислотный карман» у больных ГЭРБ сохраняется, хотя становится менее кислым [6, 7]. А слабокислые ГЭР, в свою очередь, могут являться причиной сохраняющихся симптомов ГЭРБ [8]. Препараты на основе альгиновой кислоты являются по сути своей антирефлюксантами. В присутствии желудочной кислоты альгинаты осаждаются и образуют гель. Особенность альгинат-антацидных препаратов в том, что гидрокарбонат натрия, входящий в его состав, в присутствии кислоты желудочного сока превращается в газ, который при взаимодействии с гелем преобразовывает его в пену, плавающую на поверхности желудочного содержимого [9]. Хороший контроль кислого ГЭР при приеме альгинат-содержащих антацидов был подтвержден в различных исследованиях проведением pH-метрии [10–13] или сцинтиграфии [14, 15]. Было доказано, что для формирования альгинатного «плота» для адекватного контроля ГЭР не требуется большого количества всасывающихся антацидов и высокой концентрации соляной кислоты [16]. Новая форма альгинат-содержащего антацида — Гевискон Двойное Действие (Гевискон ДД) в таблетках и суспензии содержит увеличенную дозу карбоната кальция. Гидрокарбонат натрия является источником диоксида углерода, чтобы обеспечить плавучесть альгинатного «плота», а карбонат кальция является источником ионов кальция, соединяющего полимерные цепочки альгината, и повышает прочность альгинатного «плота» [17]. Увеличение содержания карбоната кальция

повышает кислотонейтрализующую способность препарата. Гевискон ДД не только повышает прочность альгинатного «рафта», способствуя диспозиции «кислотного кармана», но и обладает достаточным антацидным действием для его нейтрализации [18].

Была проведена оценка антирефлюксной и антисекреторной эффективности альгинат-антацидного препарата — Гевискон ДД у больных ГЭРБ посредством выполнения суточного мониторирования pH в желудке и пищеводе. Оценка проводилась в сравнительном аспекте с всасывающимся антацидом, не содержащим альгинат.

Целью настоящего исследования было оценить и сравнить нейтрализующий эффект Гевискон ДД (комбинация альгината и всасывающегося антацида) и всасывающегося антацида в постпрандиальном периоде и способность препаратов предотвращать развитие кислого ГЭР после еды.

Материалы и методы исследования

Оценивалось действие препарата по результатам суточного pH-мониторинга желудка и пищевода. При этом больному исследованию проводилось в течение 32 часов: первые 24 часа анализировались без приема каких-либо препаратов, влияющих на моторику и секрецию желудка, — оценивалась базальная и стимулированная (прием пищи) секреция соляной кислоты, а также количество и длительность кислых ГЭР в течение суток. После чего информация с портативного компьютера считывалась, и, при соответствующем качестве проведенного исследования, аппарат устанавливался на вторые сутки. Вторые сутки пациенты принимали альгинат-антацидный препарат (Гевискон ДД — содержание в 1 таблетке альгината натрия — 250 мг, гидрокарбоната натрия — 106,5 мг, карбоната кальция — 187,5 мг) — 1-я группа, или всасывающийся антацид Ренни (содержание в 1 таблетке карбоната кальция — 680 мг и карбоната магния — 80 мг) — 2-я группа. Первый прием препарата производился натощак — при этом оценивалась кислотонейтрализующая способность препарата в течение 3 часов после приема, далее продолжали прием по 2 таблетке через 15–20 мин после еды 3 раза в день. В результате исследование во время вторых суток проводилось в течение 8 часов. Суточный pH-мониторинг на фоне приема препаратов был выполнен 10 больным — по 5 человек в каждой группе. У всех больных, которым проводился pH-мониторинг, диагностирована ГЭРБ неосложненного течения (отсутствие эрозивно-язвенного эзофагита, стриктура пищевода, пищевод Барретта, большая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы) с наличием кислых ГЭР преимущественно в постпрандиальном периоде. В данном исследовании для максимальной объективности оценки действия препаратов по заданным критериям не учитывалась субъективная оценка купирования симптомов пациентами.

Таблица

Антирефлюксная и антисекреторная эффективность препаратов

Показатель	До лечения	1-я группа	p	До лечения	2-я группа	p
pH min в теле желудка	1,7 ± 0,38	1,74 ± 0,11	0,827	1,68 ± 0,41	1,66 ± 0,15	0,921
Количество кислых ГЭР	63,4 ± 14,2	5,4 ± 2,7	< 0,05	61,2 ± 10,8	48,4 ± 11,2	0,103
Показатель DeMeester (норма < 14,72)	17,51 ± 2,82	1,66 ± 1,17	< 0,05	15,82 ± 1,8	11,69 ± 4,8	0,109

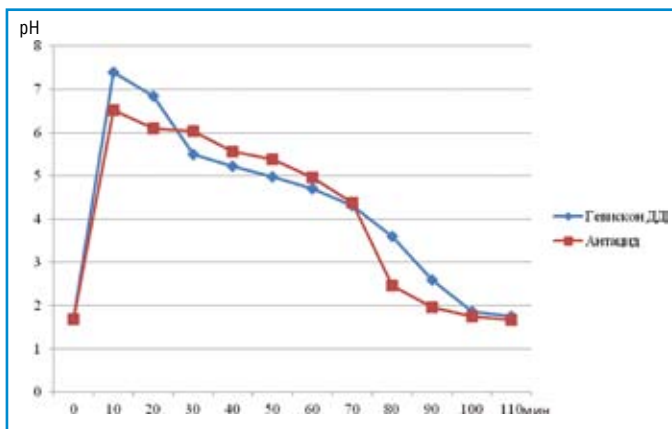


Рис. 1. Нейтрализующая способность препаратов в теле желудка

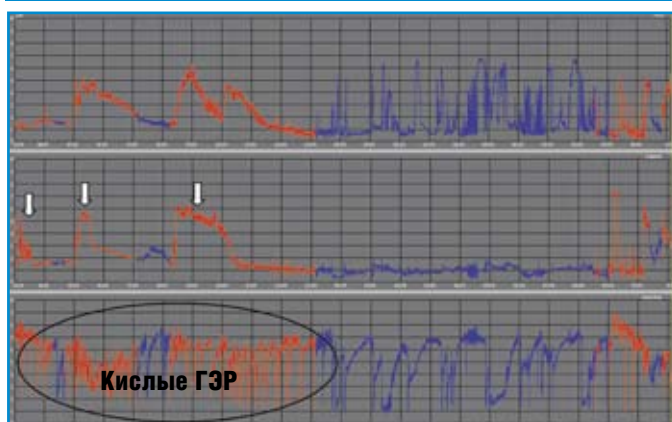


Рис. 2. pH-грамма больной Д., 46 лет, диагноз «ГЭРБ в стадии неэрозивного рефлюкс-эзофагита» (стрелкой отмечено время приема пищи)

гастрина, а также прямого влияния катионов кальция на париетальные клетки [19]. И демонстрирует безопасность приема обоих препаратов в рекомендованных терапевтических дозировках.

Следующим пунктом была оценка влияния препаратов на устранение кислых рефлюксов после приема пищи. Механизм устранения таких рефлюксов заключается либо в смещении «кислотного кармана» и блокировке кислого рефлюкса, либо в нейтрализации «кислотного кармана» в постпрандиальном периоде. В среднем у всех больных по окончании действия препарата отмечалось возвращение значений pH к исходным показателям и оставалось в нормацидных значениях. В исследование неслучайно были включены только пациенты с исходными нормацидными значениями pH (от 1,6 до 2,2), так как таким образом мы бы в полной мере смогли оценить наличие эффекта «кислотного рикошета», если бы после приема препарата значения pH перешли на уровень гиперацидных (менее 1,6) (таблица).

Как было описано выше, у всех пациентов до начала приема препаратов в течение 1–2 часов после еды регистрировались кислые ГЭР. Количество кислых ГЭР в течение 2 суток в первой группе уменьшилось значительно — с $63,4 \pm 14,2$ до $5,4 \pm 2,7$, с высокой достоверностью данных ($p < 0,05$). Во 2-й группе количество рефлюксов уменьшилось с $61,2 \pm 10,8$ до $48,4 \pm 11,2$, при отсутствии статистической достоверности ($p = 0,103$). Немаловажный параметр для кислых ГЭР — обобщенный показатель DeMeester, характеризующий не только количество, но длительность рефлюксов. Этот параметр в целом может отражать риск развития симптомов и рефлюкс-эзофагита на фоне изолированно кислых ГЭР, ранее использовался как критерий диагностики ГЭРБ. В настоящее время известно, что повреждающим действием на слизистую оболочку пищевода могут обладать слабокислые и не кислые рефлюксы, поэтому теперь показатель DeMeester используется только как вспомогательный критерий. В первой группе показатель DeMeester уменьшился на фоне приема препарата с $17,51 \pm 2,82$ до $1,66 \pm 1,17$, с высокой статистической достоверностью ($p < 0,05$). Эти данные свидетельствуют о высокой антирефлюксной эффективности препарата. Во второй группе показатель DeMeester уменьшился с $15,82 \pm 1,8$ до $11,69 \pm 4,8$, при отсутствии статистической значимости изменений ($p = 0,109$). Таким образом, данный препарат не препятствует возникновению кислого ГЭР после еды.

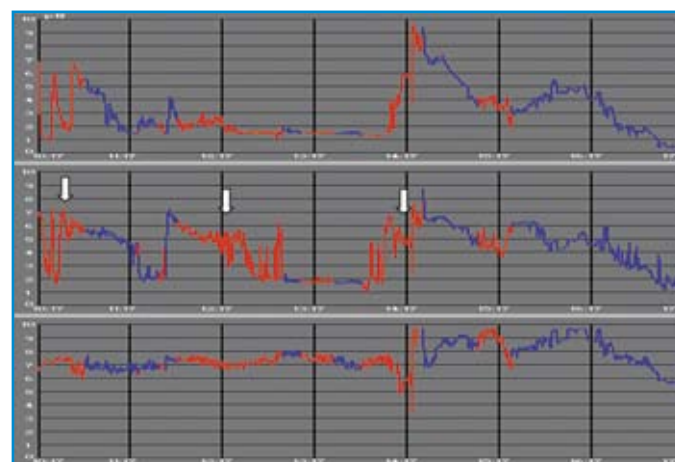


Рис. 3. pH-грамма больной Д., 46 лет на фоне приема Гевискона ДД (стрелкой отмечено время приема пищи)

Результаты

Первым пунктом оценивалась ощелачивающая способность в теле желудка препаратов после приема натощак в течение 3 часов. Оба препарата продемонстрировали высокую эффективность в нейтрализации соляной кислоты в желудке при отсутствии клинически значимых отличий в продолжительности и эффективности кислотонейтрализующего действия (рис. 1).

Кислотонейтрализующий эффект после приема препаратов длился практически 2 часа с постепенным, достаточно плавным возвращением pH к исходным значениям. Нельзя не обратить внимание на тот факт, что, при условии значительно меньшего содержания карбоната кальция в препарате Гевискон ДД в сравнении с антацидным препаратом, он не уступает в эффективности нейтрализации соляной кислоты в желудке, обладая полноценным антацидным действием.

Особое внимание следует обратить, что в обеих группах не отмечалось повышение секреции соляной кислоты по окончании действия препарата в сравнении с исходными значениями. Этот факт свидетельствует об отсутствии эффекта «кислотного рикошета», заключающегося в увеличении кислотопродукции после окончания действия лекарственных препаратов в результате стимуляции продуцирования

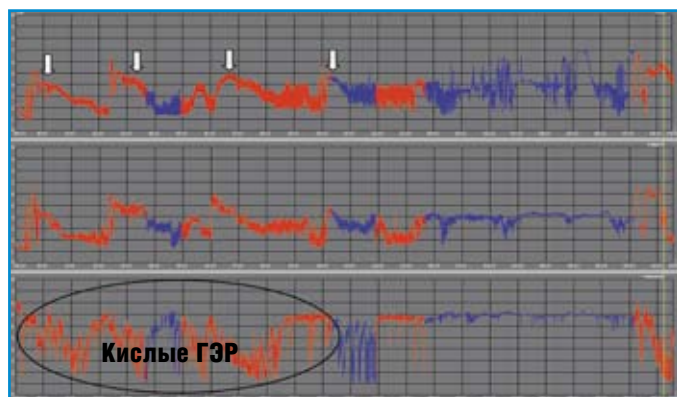


Рис. 4. pH-грамма больной А., 38 лет, диагноз «ГЭРБ в стадии неэрозивного рефлюкс-эзофагита» (стрелкой отмечено время приема пищи)

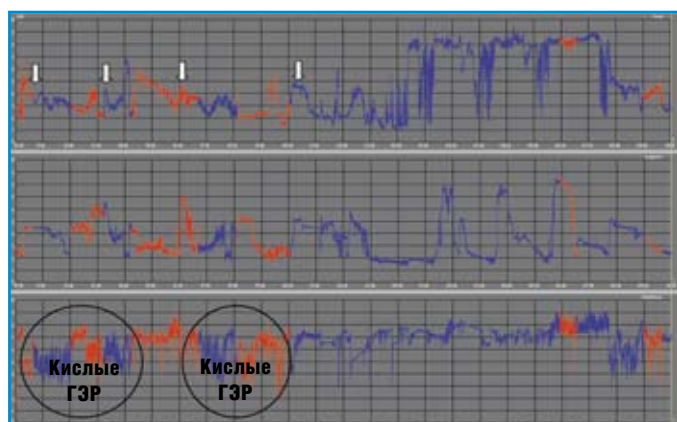


Рис. 5. pH-грамма больной А., 38 лет, на фоне приема всасывающегося антацидного препарата (стрелкой отмечено время приема пищи)

Клинические примеры

Клинический пример 1

Действие препарата Гевискон ДД у больной Д., 46 лет, с диагнозом «ГЭРБ в стадии неэрозивного эзофагита». По результатам pH-мониторинга до начала лечения в течение первых суток у больной регистрируются нормацидные значения pH в теле желудка с короткими эпизодами гиперацидных значений pH. Большое количество кислых гастроэзофагеальных рефлюксов после приема пищи. Обобщенный показатель DeMeester для пищевода 18,66 (норма < 14,72) (рис. 2).

На фоне приема Гевискон ДД кислые ГЭР после приема пищи практически не регистрируются. Обобщенный показатель DeMeester для пищевода 0,97 (рис. 3).

Клинический пример 2

Действие всасывающегося антацида у больной А., 38 лет, с диагнозом «ГЭРБ в стадии неэрозивного эзофагита». Исходно у больной регистрируются нормацидные значения pH в теле желудка, большое количество кратковременных кислых ГЭР после каждого приема пищи. Обобщенный показатель DeMeester для пищевода 16,07 (рис. 4).

На фоне приема всасывающегося антацида регистрируется большое количество кислых ГЭР после приема пищи. Обобщенный показатель DeMeester для пищевода 12,51 (рис. 5).

Заключение

Альгинат-антацидный препарат Гевискон Двойное Действие высокоэффективен в устранении и предупреждении появления кислого постпрандиального рефлюкса у больных ГЭРБ в течение всего дня при назначении в виде монотерапии. Результаты проведенного pH-мониторинга демонстрируют преимущество в антирефлюксном эффекте альгинат-антацидного

препарата перед классическим антацидным средством без содержания соединений альгиновой кислоты. Более того, обладая антацидным эффектом и нейтрализуя соляную кислоту в желудке, альгинат-антацидный препарат может способствовать устранению явлений диспепсии. Антацидный эффект препарата обеспечивается содержанием небольших доз активных всасывающихся антацидов, способствуя быстрому купированию изжоги и явлений диспепсии, и, что немаловажно, при приеме в рекомендуемых терапевтических дозировках не приводит к развитию синдрома «кислотного рикошета». Таким образом, Гевискон Двойное Действие полностью соответствует своему названию, объединяя в себе преимущества альгината и классических антацидных препаратов. ■

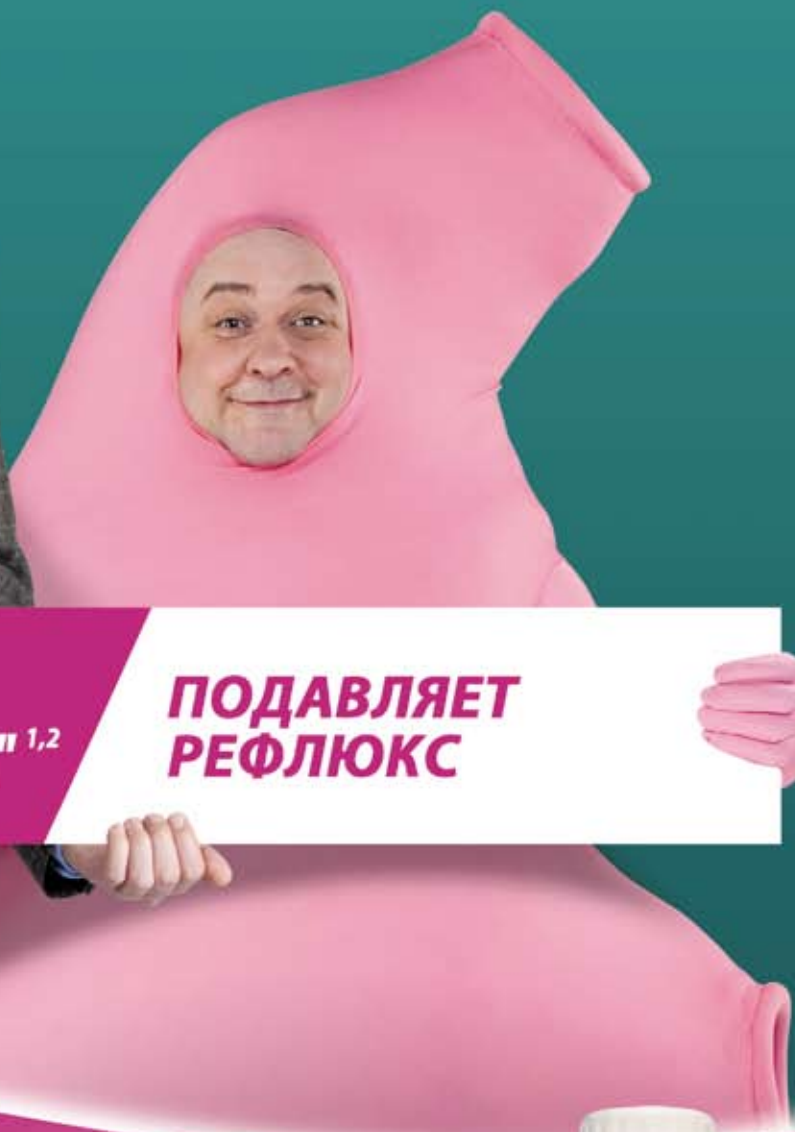
Литература

- Dent J., Dodds W.J., Hogan W.J., Toouli J. Factors that influence induction of gastroesophageal reflux in normal human subjects // Dig Dis Sci. 1988; 33: 270–277.
- De Caestecker J.S., Heading R.C. Esophageal pH monitoring // Gastroenterol Clin North Am. 1990; 19 (3): 645–669.
- Oliver K.L., Davies G.J. Heartburn: influence of diet and lifestyle // Nutr Food Sci. 2008; 38: 548–554.
- Fletcher J., Wirz A., Young J., Vallance R., McColl K.E. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal // Gastroenterology. 2001; 121 (4): 775–783.
- Beaumont H., Bennink R.J., de Jong J. et al. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD // Gut. 2010; 59: 441–451.
- Vo L., Simonian H.P., Doma S., Fisher R.S., Parkman H.P. The effect of rabeprazole on regional gastric acidity and the postprandial cardia/gastro-oesophageal junction acid layer in normal subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Aliment Pharmacol Ther. 2005; 21: 1321–1330.
- Rohof W.O., Bennink R.J., de Ruigh A.A., Hirsch D.P., Zwinderman A.H., Boeckxstaens G.E. Effect of azithromycin on acid reflux, hiatus hernia and proximal acid pocket in the postprandial period // Gut. 2012, Jan 20 [Epub ahead of print].
- Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // Am J Gastroenterol. 2006; 101: 1900–1920.
- Mandel K.G., Daggy B.P., Brodie D.A., Jacoby H.I. Review article: alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux // Aliment Pharmacol Ther. 2000; 14: 669–690.
- Zentilin P., Dulbecco P., Savarino E., Parodi A., Iritano E., Bilardi C., Reglioni S., Vigneri S., Savarino V. An evaluation of the antireflux properties of sodium alginate by means of combined multichannel intraluminal impedance and pH-metry // Aliment Pharmacol Ther. 2005; 21: 29–34.
- Castell D.O., Dalton C.B., Becker D., Sinclair J., Castell J.A. Alginic acid decreases postprandial upright gastroesophageal reflux. Comparison with equal-strength antacid // Dig Dis Sci. 1992; 37: 589–593.
- Johnson L.F., DeMeester T.R. Evaluation of elevation of the head of the bed, bethanechol, and antacid form tablets on gastroesophageal reflux // Dig Dis Sci. 1981; 26: 673–680.
- Washington N., Steele R.J., Jackson S.J., Washington C., Bush D. Patterns of food and acid reflux in patients with low-grade oesophagitis-the role of an anti-reflux agent // Aliment Pharmacol Ther. 1998; 12: 53–58.
- Malmud L.S., Charkes N.D., Littlefield J., Reilly J., Stern H., Rosenberg R., Fisher R.S. The mode of action alginic acid compound in the reduction of gastroesophageal reflux // J Nucl Med. 1979; 20: 1023–1028.
- Washington N., Greaves J.L., Iftikhar S.Y. A comparison of gastro-oesophageal reflux in volunteers assessed by ambulatory pH and gamma monitoring after treatment with either Liquid Gaviscon or Algicon Suspension // Aliment Pharmacol Ther. 1992; 6: 579–588.
- Lambert J.R., Korman M.G., Nicholson L., Chan J.G. In-vivo anti-reflux and raft properties of alginates // Aliment Pharmacol Ther. 1990; 4: 615–622.
- Hampson F.C., Farndale A., Strugala V. et al. Alginate rafts and their characterization // Int J Pharm. 2005; 294: 137–147.
- Kwiatk M.A., Roman S., Fareeduddin A., Pandolfino J.E., Kahrilas P.J. An alginate-antacid formulation (Gaviscon Double Action Liquid) can eliminate or displace the postprandial 'acid pocket' in symptomatic GERD patients // Aliment Pharmacol Ther. 2011, Jul; 34 (1): 59–66.
- Охлобыстин А.В. Современные возможности применения антацидных препаратов // ПМЖ. 2002, т. 4, № 2.

GAVISCON

НОВИНКА

ДВОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ



НЕЙТРАЛИЗУЕТ
"КИСЛОТНЫЙ КАРМАН"^{1,2}

ПОДАВЛЯЕТ
РЕФЛЮКС

И ВЫ В ХОРОШИХ ОТНОШЕНИЯХ С ЖЕЛУДКОМ!

1. Kwiatek M.A. et al. Aliment Pharmacol Ther 2011 May 3.
2. Deltmar PW et al. Int J Clin Pract 2007; 61(10): 1654-62.



Применение диацереина при остеоартрозе суставов кистей

Е. А. Леушина

О. В. Симонова, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО Кировская ГМА МЗ РФ, Киров

Ключевые слова: остеоартроз, суставы кистей, пожилые пациенты, симптоматические препараты медленного действия, боль, функция суставов, качество жизни, диацереин, диклофенак.

Остеоартроз (ОА) является одним из наиболее распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата, особенно у лиц старшей возрастной группы. В пожилом возрасте, наряду с поражениями коленных и тазобедренных суставов, значительное место занимает ОА дистальных и проксимальных межфаланговых суставов кистей. Распространенность этой разновидности ОА в европейских странах увеличивается от 10% у пациентов в возрасте 40–49 лет до 92% у больных старше 70 лет.

Изучение патогенеза ОА способствовало разработке и внедрению в практику лекарственных средств, классифицируемых как симптоматические препараты медленного действия, которые оказывают не только симптоматический эффект, но, возможно, обладают структурно-модифицирующим действием [1]. К таким препаратам относится диацереин, обладающий ингибирующим действием на выработку и активность интерлейкина-1 [2–7]. В клинических исследованиях продемонстрирована эффективность диацереина по сравнению с плацебо и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в отношении действия, оказываемого на боль и функциональное состояние тазобедренных и коленных суставов [8, 9], тогда как терапевтическая ценность диацереина у больных ОА суставов кистей практически не изучена [10].

Целью настоящего исследования было оценить клиническую эффективность и безопасность диацереина у больных ОА суставов кистей.

Материалы и методы исследования

В сравнительное контролируемое рандомизированное исследование было включено 60 женщин, соответствующих клиническим критериям диагностики ОА суставов кистей [11]. Исследование проводилось в соответствии с основными принципами Good Clinical Practice (GCP) и Хельсинкской декларации. Все больные выражали добровольное информированное согласие в письменной форме, кроме того, было принято положительное решение локального этического комитета. Методом адаптивной рандомизации больные были распределены в две группы: 30 больных (1-я группа) принимали Артродарин (диацереин) в дозе 50 мг 2 раза в сутки в течение 4 месяцев и диклофенак натрия 100 мг/сутки, остальные 30 больных (2-я группа) — диклофенак натрия 100 мг/сутки. Группы больных до начала исследования были сопоставимы по основным клиническим и демографиче-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных остеоартрозом суставов кистей

Показатель	Группы больных	
	Диацереин + диклофенак (n = 30)	Диклофенак (n = 30)
Женщины, кол-во абс. (%)	30 (100)	30 (100)
Возраст, годы	57,5 ± 5,3	58,9 ± 7,4
Индекс массы тела, кг/м ²	28,2 ± 4,8	29,5 ± 6,3
Распределение по длительности заболевания, кол-во пациентов абс. (%)		
< 5 лет	14 (46,7)	16 (53,3)
6–10 лет	11 (36,7)	7 (23,3)
> 10 лет	5 (16,6)	7 (23,3)

Примечание: статистическая значимость различий во всех случаях $p > 0,05$; n — число пациентов.

ским показателям ($p > 0,05$) (табл. 1). Средний возраст пациентов 1-й группы составил 57,5 ± 5,3 года, 2-й группы — 58,9 ± 7,4 года. Длительность суставного синдрома менее 5 лет была отмечена у 46,7% пациентов 1-й группы и 53,3% больных 2-й, от 6 до 10 лет — у 36,7% и 23,3%, более 10 лет — у 16,6% и 23,3% пациентов соответственно. У 83,3% больных 1-й группы и у 66,7% пациентов 2-й группы были выявлены узлы Гебердена и/или Бушара. У 18 больных (60%) 1-й группы и 20 (66,6%) больных 2-й группы наблюдалась II рентгенологическая стадия заболевания, у 12 больных (40%) 1-й группы и 10 (33,3%) больных 1-й группы — I рентгенологическая стадия. Критериями включения являлись: достоверный диагноз ОА суставов кистей, боль, по крайней мере, в трех суставах, интенсивность боли в анализируемых суставах > 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), I или II рентгенологическая стадия, необходимость приема НПВП, отсутствие клинически значимых нарушений функции печени и почек, подписанное информированное согласие. В исследование не включали пациентов с сердечной, почечной и печеночной недостаточностью, сахарным диабетом 1-го типа, обострением язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, а также больных, получавших на момент включения в исследование или за 6 месяцев до этого симптоматические лекарственные средства медленного действия.

Таблица 2

Динамика клинических показателей у больных остеоартрозом суставов кистей

Показатель	Исходное значение	После 16 недель терапии
Индекс Дрейзера, баллы	$\frac{9,96 \pm 5,53}{8,34 \pm 3,2}$	$\frac{5,92 \pm 3,83^{**}}{6,53 \pm 2,77^*}$
Auscan суммарный, мм	$\frac{468,04 \pm 281,79}{440,9 \pm 180,56}$	$\frac{281,35 \pm 229,97^{**}}{345,21 \pm 198,71}$
Боль (Auscan), мм	$\frac{114,64 \pm 66,58}{111,44 \pm 54,78}$	$\frac{70,38 \pm 60,52^{**}}{76,56 \pm 65,77^*}$
Скованность (Auscan), мм	$\frac{40,71 \pm 32,76}{39,5 \pm 16,72}$	$\frac{20,38 \pm 19,95^{**}}{34,66 \pm 14,78}$
Функция суставов (Auscan), мм	$\frac{311,79 \pm 208,63}{299,56 \pm 188,54}$	$\frac{188,65 \pm 174,33^*}{244,78 \pm 156,35}$

Примечание: в числителе — данные для группы, получавшей диацереин + диклофенак, в знаменателе — для группы, получавшей диклофенак натрия. Статистическая значимость различий по отношению к показателям до лечения в группе: ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$

Таблица 3

Динамика показателей качества жизни по SF-36 у больных остеоартрозом суставов кистей

Показатель	Исходное значение	После 16 недель терапии
1. Физическое функционирование	$\frac{53,93 \pm 26,68}{52,67 \pm 23,77}$	$\frac{61,73 \pm 29,77}{49,88 \pm 21,79}$
2. Ролевое физическое функционирование	$\frac{38,39 \pm 32,26}{40,44 \pm 25,66}$	$\frac{48,72 \pm 25,23}{41,34 \pm 26,82}$
3. Боль	$\frac{40,04 \pm 14,97}{41,78 \pm 16,32}$	$\frac{51,65 \pm 23,85^*}{45,77 \pm 25,38}$
4. Общее здоровье	$\frac{48,64 \pm 16,32}{50,34 \pm 14,28}$	$\frac{58,04 \pm 23,64}{53,45 \pm 21,9}$
5. Жизнеспособность	$\frac{46,07 \pm 23,23}{46,54 \pm 24,56}$	$\frac{56,54 \pm 24,29}{48,34 \pm 23,9}$
6. Социальное функционирование	$\frac{64,42 \pm 31,98}{65,88 \pm 29,44}$	$\frac{72,13 \pm 27,7}{67,43 \pm 26,7}$
7. Ролевое эмоциональное функционирование	$\frac{51,05 \pm 35,66}{53,45 \pm 25,78}$	$\frac{61,43 \pm 29,89}{55,43 \pm 21,89}$
8. Психологическое здоровье	$\frac{50,29 \pm 22,92}{51,35 \pm 24,87}$	$\frac{59,23 \pm 27,23}{53,47 \pm 21,82}$

Примечание: в числителе — данные для группы, получавшей диацереин + диклофенак, в знаменателе — для группы, получавшей диклофенак натрия. * $p < 0,05$ — статистическая значимость различий по отношению к показателям до лечения в группе.

Из 60 пациентов, включенных в исследование, полный курс лечения завершил 51 больной (85%). 4 больных из 1-й группы и 5 пациентов из 2-й группы выбыли на первом месяце лечения из-за возникновения нежелательных явлений.

Для оценки эффективности терапии проводили исследование выраженности боли, скованности, нарушения функции в суставах по ВАШ, оценивали функциональные индексы Дрейзера [12] и Auscan [13], потребность в НПВП, качество жизни с использованием общего опросника SF-36.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием специализированного статистического пакета SPSS 17.0. В группах вычисляли среднее арифметическое (M), среднее квадратическое отклонение (σ), среднюю ошибку среднего арифметического (m), доверительный интервал. При сравнении показателей в группах пользовались t-критерием Стьюдента. Изучение динамики исследуемых показателей в процессе лечения проводили с помощью парного критерия Стьюдента. Во всех случаях нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Применение Артродарина (диацереина) оказало положительное влияние на симптомы заболевания (табл. 2). Эффект наблюдался через 4–5 недель от начала приема Артродарина (диацереина) и нарастал на протяжении всего периода лечения. К 16-й неделе непрерывного приема Артродарина (диацереина) была отмечена положительная динамика всех клинических показателей: выраженности боли по ВАШ ($p < 0,01$), скованности ($p < 0,01$), функции суставов ($p < 0,05$), значений индекса Дрейзера ($p < 0,01$), Auscan ($p < 0,01$). В группе больных, получавших только НПВП, также была отмечена положительная динамика изучаемых показателей. Однако статистически значимые изменения во 2-й группе наблюдались только в отношении боли ($p < 0,05$) и значения индекса Дрейзера ($p < 0,05$). Кроме того, к концу 16-й недели значения всех изучаемых клинических показателей в группе Артродарина (диацереина) были ниже, чем в группе больных, получавших только НПВП. Так, например, применение Артродарина (диацереина) привело к снижению боли по ВАШ на 38,6%, в то время как прием только НПВП привел к снижению боли на 11,2%. Значение

индекса Дрейзера в 1-й группе снизилось на 40,6%, во 2-й группе — на 21,7%. Суммарное значение индекса Auscan в группе Артродарина (диацереина) уменьшилось на 39,9%, в группе НПВП — на 21,7%.

На фоне лечения Артродарин (диацереин) значительно снизилась потребность пациентов в НПВП. К концу 16-й недели лечения полностью отказаться от приема НПВП смогли 53,8% больных 1-й группы и 12% 2-й ($\chi^2 = 8,24$; $p = 0,004$). Уменьшили дозу принимаемых НПВП на 50% и более 26,9% 1-й группы и 12% 2-й, а 19,2% больных 1-й группы и 76% пациентов 2-й группы ($\chi^2 = 14,28$; $p = 0,000$) продолжали принимать НПВП в прежней дозе.

Достигнутый клинический эффект, как показало дальнейшее наблюдение в сроке до 9 месяцев за пациентами, получавшими Артродарин (диацереин), сохранялся у 15 из 26 больных (57,7%) еще в течение 2–3 месяцев. Пациенты, принимавшие только диклофенак, отмечали возвращение симптоматики в течение нескольких дней после прекращения лечения. На фоне терапии Артродарин (диацереин) и НПВП показатели качества жизни больных имели тенденцию к улучшению в обеих группах (табл. 3). Однако статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение отмечалось только у больных 1-й группы по шкале боли, значение которого улучшилось на 28,9%.

Переносимость Артродарина (диацереина) была удовлетворительной и сопоставимой с НПВП. В 1-й группе побочные действия, повлекшие отмену препарата на первом месяце лечения, были выявлены у 4 больных (13,3%): у 3 наблюдалась выраженная диарея, у 1 — повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ) в 2 раза. При отмене Артродарина (диацереина) побочные действия самостоятельно купировались. Побочные действия во 2-й группы регистрировались у 5 больных (16,6%): у 2 (6,6%) наблюдались боли в животе, у 3 (10%) было отмечено повышение АЛТ и АСТ в 2 раза.

Заключение

Разница в анатомическом строении и функции суставов, разнообразие факторов риска и исходов предполагают различную эффективность одних и тех же терапевтических подходов при ОА разных локализаций. Так, например, корреляция между симптомами и рентгенологическими изменениями при ОА суставов кисти еще менее выражена, чем при гонартрозе и коксартрозе. Тем не менее, доказательства эффективности большинства симптоматических средств медленного действия, применяемых в настоящее время для лечения ОА суставов кистей, в основном, экстраполированы из результатов рандомизированных контролируемых исследований при ОА коленных и тазобедренных суставов [14], ввиду малочисленности и ограниченности спектра клинических наблюдений при ОА суставов кисти [15]. Результаты, полученные в нашем исследовании, показали, что Артродарин (диацереин) обладает анальгетическим, противовоспалительным действием у больных ОА суставов кистей и сохраняет эффект в течение 2–3 месяцев после прекращения лечения. Применение препарата позволяет снизить дозу применяемых НПВП, а в некоторых случаях полностью отказаться от них. Данные литературы о переносимости Артродарина (диацереина) противоречивы. В метаанализе 19 контролируемых, рандомизированных исследований, проведенном B. Rintelen и соавт. в 2006 г. [16], показано, что Артродарин (диацереин) обладает сходной переносимостью с НПВП, не вызывая тяжелых побочных эффектов. В то же время в Кокрановском обзоре, включавшем 7 рандомизированных клинических исследований, проведенном T.S. Fidelix и соавт. в 2006 г. [17], отмечена низкая приверженность лечению из-за побочных эффектов в виде диареи (42%). В нашем исследовании переносимость Артродарина (диацереина) была удовлетворительной. Побочные действия регистрировались у 13,3% больных, в том числе у 10% из них наблюдалась диарея, потребовавшая отмены лечения.

Таким образом, данные проведенного исследования демонстрируют наличие симптоматического эффекта Артродарина (диацереина)

при ОА суставов кистей. Препарат Артродарин (диацереин) оказывает положительное действие на основные клинические проявления ОА мелких суставов кистей: уменьшает боль, скованность, улучшает функцию суставов, обладая удовлетворительной переносимостью. Для подтверждения полученных данных необходимо проведение дальнейших более длительных исследований. ■

Литература

- Boileau C., Kwan Tat S., Pelletier J. P. et al. Diacerhein inhibits the synthesis of resorptive enzymes and reduces osteoclastic differentiation survival in osteoarthritic subchondral bone: a possible mechanism for a protective affect against subchondral bone remodeling // *Arthr. Res Ther.* 2008. № 10. P. 71.
- Felisz N., Boumediene K., Ghayor C. et al. Stimulating effect of Diacerhein on TGF- β 1 and β 2 expression in articular chondrocytes cultured with and without IL-1 // *Osteoarthr. Cart.* 1999. № 7. P. 255–264.
- Burkhard F. Leeb. Clinical Efficacy and Safety of Diacerhein in Osteoarthritis — A Review // *European Musculoskeletal Review.* 2010; 5 (1): 23–29.
- Mengshol L. A., Vincenti M. P., Coon C. et al. Interleukin-1 induction of collagenase 3 (matrix metalloproteinase 13) gene expressions in chondrocytes requires p38, c-Jun N-terminal kinase, and nuclear factor-kappaB: Differential regulation of collagenase 1 and collagenase 3 // *Arthritis. Rheum.* 2000. № 43. P. 801–11.
- Yaron M., Shirazi I., Yaron I. Anti-interleukin-1 effects of diacerhein and Rhein in human osteoarthritis synovial tissue and cartilage cultures // *Osteoarthr. Cart.* 1999. V. 7. № 3. P. 272–280.
- Балабанова П. М., Каптаева А. К. Артродарин — новый препарат для патогенетической терапии остеоартроза // *Научно-практическая ревматология.* 2009. № 2. С. 49–53.
- Балабанова П. М. Роль интерлейкина 1 при остеоартрозе и возможности его блокировки // *Современная ревматология.* 2011. № 1. С. 58–62.
- Pavelka K., Trc T., Karpas K., Vitek P. et al. The efficacy and safety of diacerhein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-blind, placebo- controlled study with primary and points at two months after the end of a three-month treatment period // *Arthritis. Rheum.* 2007. V. 56. № 12. P. 4055–4064.
- Bartels E. M., Bliddal H., Schondorff P. K. et al. Symptomatic efficacy and safety of diacerhein in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo- controlled trials // *Osteoarthritis Cartilage.* 2010. V. 18. № 3. P. 289–296.
- Shin K. et al. Efficacy and Tolerability of Diacerhein in Hand Osteoarthritis // *Ann Rheum Dis.* 2011; 70 (suppl. I3): 389.
- Altman R. D. The classification of osteoarthritis // *J Rheumatol Suppl.* 1995. № 43. P. 42–43.
- Dreiser R. L., Maheu E., Guillo G. B. et al. Validation of an algofunctional index for osteoarthritis of the hand // *Rev. Rhum. (Engle ed.).* 1995. V. 62 (6, suppl. 1). P. 43–53.
- Allen K. D., Jordan J. M., Renner V. B. Validity, factor structure, and clinical relevance of the AUSCAN Osteoarthritis Hand Index // *Arthritis Rheum.* 2006. V. 54. № 2. P. 551–556.
- Brahmachari B., Chatterjee S., Ghosh A. Efficacy and safety of diacerhein in early knee osteoarthritis: a randomized placebo- controlled trial // *Clin Rheumatol.* 2009. V. 28. № 10. P. 1193–1198.
- Алексеева Л. И., Чичасова Н. В. Применение пиаскледина при остеоартрозе кистей // *Фарматека.* 2010. № 10. С. 48–55.
- Rintelen B., Neumann K., Leeb B. F. A meta-analysis of controlled clinical studies with diacerhein in the treatment of osteoarthritis // *Arch. Intern. Med.* 2006. V. 166. № 17. P. 1899–1906.
- Fidelix T. S. A., Trevisani V. F. V. Diacerhein for osteoarthritis. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006.

ИНГИБИТОР ИНТЕРЛЕЙКИНА-1

Артродарин®

диацереин

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ДИАЦЕРЕИН

- Лечение первичного и вторичного остеоартроза
- Прямо и избирательно подавляет активность Интерлейкина-1
- Производится из растительного сырья методом высокотехнологичной обработки
- Включен в международные рекомендации лечения остеоартроза (EULAR, OARSI, ESCO)
- Уровень клинической доказательности 1B



TRB CHEMEDICA

ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ В РОССИИ
ТРБ КЕМЕДИКА ИНТЕРНЕШНЛ

www.artrodarin.ru, www.diacerein.ru

РУ ЛСР-005403/08 от 14.07.2008 для СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ

РЕКЛАМА

Эбастин обладает не только антигистаминным эффектом

A. Campbell*

F.-B. Michel*

C. Bremard-Oury**

L. Crampette***

J. Bousquet*

* **Service des Maladies Respiratoires & INSERM U454 Hopital Arnaud de Villeneuve, Монпелье, Франция**

** **Rhone-Poulenc Rorer, SPECIA, Париж, Франция**

*** **Service d'ORL, Hopital Saint Charles, Монпелье, Франция**

Ключевые слова: аллергический ринит, антагонисты H_1 -гистаминового рецептора, медиаторы воспаления, клетки носового полипа, эбастин, каребастин.

Антагонисты H_1 -гистаминового рецептора, также как и стероиды для местного применения, остаются препаратами выбора при аллергическом рините. Не считая сильного антигистаминного эффекта, механизм действия антагонистов H_1 -гистаминового рецептора требует дальнейшего изучения, поскольку эти препараты обладают свойствами, которые не связаны с блокировкой гистамина на уровне его рецептора [1].

Для оценки противоаллергических свойств антагонистов H_1 -гистаминового рецептора могут быть использованы тесты как *in vitro*, так и *in vivo*. Клетки, изолированные из носовых полипов, представляют интересную модель для изучения фармакологии противоаллергических и противоастматических лекарственных препаратов, поскольку они происходят из воспаленной ткани и являются сенситизированными, подобно клеткам при воспалении, обусловленном ринитом [2–5].

Носовые полипы, которые могут быть различной этиологии, характеризуются наличием гиперплазированной отекшей слизистой оболочки и произрастают из этмоидальных пазух [6]. Из клеток носового полипа высвобождаются многочисленные разнообразные медиаторы, принимающие участие в аллергической реакции, среди которых эйкозаноиды, гистамин и цитокины. После пассивной сенситизации клетки носового полипа могут быть активированы зависимым от антител к иммуноглобулину Е механизмом высвобождения многих из этих медиаторов.

Мы провели исследование с использованием изолированных клеток, полученных из удаленных хирургическим путем носовых полипов, с целью изучения влияния эбастина и каребастина *in vitro* на высвобождение эйкозаноидов (лейкотриенов C_4/D_4 (LTC_4/D_4) и простагландина D_2 (PGD_2)) после стимуляции антителами к иммуноглобулину Е и спонтанное высвобождение цитокинов (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), фактора некроза опухолей-альфа (ФНО-альфа) и интерлейкина-8 (ИЛ-8)).

Назальная провокационная проба с аллергенами широко применялась для изучения противоаллергической активности антагонистов H_1 -гистаминового рецептора *in vivo*. Лаваж слизистой носа после воздействия аллергенов дает возможность получить и измерить концентрацию воспалительных медиаторов и цитокинов [1, 7, 8], высвобождение которых может быть заблокировано антагонистами H_1 -гистаминового рецептора. С целью измерения влияния эбастина на высвобождение медиаторов аллергии *in vivo*, мы сравнивали действие эбастина в дозировке 10 мг и 20 мг один раз в сутки на высвобождение медиаторов воспаления,

с действием плацебо, в двойном слепом перекрестном исследовании с участием 12 пациентов с сезонным аллергическим ринитом.

Материалы и методы исследования

Исследование носового полипа *in vitro*

Клетки носового полипа были получены от 10 пациентов (6 мужчин, 4 женщины в возрасте от 18 до 61 года) с полипозом носа. Клетки были изолированы согласно методике, ранее применявшейся для получения клеток паренхимы легких, поскольку было обнаружено, что клетки, полученные путем ферментации, могут быть использованы для фармакологических исследований [9].

Полип сперва рассекался ножницами на кусочки размером приблизительно 1 мм³, а разъединение клеток проводилось путем ферментативного расщепления модифицированным методом Holgate и соавт. [10, 11]. Рассеченная ткань полипа в течение 2 ч находилась в четырех объемах среды для культивирования RPMI (среда Института имени Розуэлла Парка) линии 1640 (фирма «Гибко» (Gibco), Пейсли, Шотландия), которая содержит гиалуронидазу в концентрации 0,75 г/л, коллагеназу в концентрации 1,5 г/л и протеазу типа XIV в концентрации 2 г/л (все получено из компании «Сигма» (Sigma Co.), Сент-Луис, Миссури). Изоляция клеток проводилась при 37 °C в качающейся водяной бане. В конце периода ферментативного расщепления клетки последовательно отфильтровывались, с целью отделения от нерасщепленной ткани. Затем они повторно растворялись в среде RPMI и троекратно отмывались для удаления ферментов. Клетки были сенситизированы путем инкубации с 10% атопической сывороткой при 37 °C в течение 1 ч, а затем снова трижды отмыты.

Жизнеспособность клеток оценивалась до стимуляции и в конце периода инкубации путем измерения вытеснения красителя трипанового синего. Клетки описывались на стеклах, приготовленных путем центрифугирования и окрашивались по Маю-Грюнвальду-Гимзе (May-Grunwald-Giemsa).

С целью измерения влияния эбастина и его метаболита каребастина на высвобождение медиаторов воспаления, подготовленные клетки носового полипа были повторно растворены в среде RPMI с концентрацией 1×10^6 клеток/мл и в течение 20 минут преинкубированы с эбастинном или каребастином (в концентрации 0,1, 1, и 10 мкмоль/л) или с растворителем, который использовался для растворения веществ (диметилсульфоксид (ДМСО) в конечной концентрации 0,1%). Затем, с целью измерения эйкозаноидов, они подвергались воздействию специфических ε -цепей антител к иммуноглобулину Е (компания «Иммунотех» (Immunotech), Люмини, Франция) в концентрации 10 мг/л в течение 45 минут при 37 °C. Для измерения цитокинов клетки инкубировались в течение 24 ч без каких-либо стимуляторов секреции.

Таблица

Влияние эбастина и каребастина на высвобождение медиаторов из изолированных человеческих клеток носового полипа

Медиаторы	Максимальное высвобождение, нг/миллион клеток	Средний процент ингибирования					
		Эбастин, мкмоль/л			Каребастин, мкмоль/л		
		0,1	1	10	0,1	1	10
PgD ₂	1,46 ± 2,2	16*	34**	50**	11*	14**	31**
LTC ₄ /D ₄	2,16 ± 0,92	12	20**	33**	5	6*	12*
ГМ-КСФ	11 ± 67	4	1	35*	6	3	8

Примечание: ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, ИЛ-8 — интерлейкин-8, LTC₄/D₄ — лейкотриен C₄/D₄, PgD₂ — простагландин D₂, ФНО-альфа — фактор некроза опухолей-альфа; * p < 0,05, ** p < 0,005.

Для измерения высвобождения медиаторов лейкотриенов C₄/D₄ (LTC₄/D₄) и простагландина D₂ (PGD₂) использовался имеющийся в продаже набор для иммуноферментного анализа (ИФА) (компания «Сталлержен» (Stallergenes), Френ, Франция), а цитокины (ГМ-КСФ, ФНО-альфа и ИЛ-8) измерялись твердофазным иммуноферментным анализом (ELISA) (компания «Гензим» (Genzyme), Кембридж, Массачусетс, США).

Исследование активности эбастина in vivo

Исследование носовой провокационной пробы было проведено с участием 12 пациентов в возрасте от 20 до 38 лет после получения их информированного согласия. Исследование было разрешено Этическим комитетом университета Монпелье (Montpellier University), Франция. У пациентов наблюдались симптомы сезонного аллергического ринита и положительные кожные пробы с 1/100 (вес/объем) стандартизованного экстракта пыльцы ежи сборной (Dactylis glomerata) (компания «Лаборатории Сталлержес» (Laboratoires des Stallergenes), Френ, Франция). У всех пациентов наблюдалось повышение титров иммуноглобулина Е к пыльце ежи сборной в плазме крови (радиоаллергосорбентный тест «Фадебаст» (Phadebast RAST); компания «Фармация Диагностикс» (Pharmacia Diagnostics), Унсала, Швеция). Никто из пациентов не получал лечения антигистаминными препаратами, кортикостероидами или кетотифеном в течение 2 недель до начала исследования, а также астемизолом или имипрамином в течение предыдущего месяца.

Назальная провокационная проба проводилась в то время, когда никакой специфической пыльцы в атмосфере не обнаруживалось. Капсулы, содержащие лактозу или зерна пыльцы ежи сборной в количестве, увеличивающемся от 50 до 156250 зерен (5,5-кратное увеличение) (компания «Лаборатории Сталлержес» (Laboratoires des Stallergenes), Френ, Франция), инсуфлировались в ноздри носовым аэрозолем Spinhaler (компания «Лаборатории Фисонс» (Fisons Laboratories), Лафборо, Англия); пациенты задерживали дыхание при инсуфляции. Для каждого количества пыльцы носовой аэрозоль Spinhaler применяли 5 раз. Каждая капсула раскрывалась после инсуфляции, с целью убедиться, что она полностью пуста.

Сначала инсуфлировалась лактоза, и последующие симптомы регистрировались в течение 15 минут. Затем каждые 15 минут в ноздри инсуфлировались зерна пыльцы в порядке увеличения количества до тех пор, пока по шкале симптомов не получали 5 баллов: 5 последовательных чиханий (3 балла), ринорея (от 1 до 3 баллов), заложенность носа (от 1 до 3 баллов) или зуд в носу (1 балл). Назальная провокационная проба проводилась путем инсуфляции зерен пыльцы ежи сборной в количестве, увеличивающемся от 50 до 781250 до тех пор, пока суммарный балл по шкале симптомов не достигнет исходного уровня [12].

Выделения из носа получали путем назального лаважа до реакции и в течение ранней и поздней фаз реакции. До каждой провокационной пробы проводился лаваж каждой ноздри 5 мл физиологического раствора троекратно с целью уменьшения уровня медиаторов. Назальный лаваж также проводился через 15 минут после вдвухивания лактозы или аллергена и повторялся через 6 часов после немедленной реакции (поздняя фаза реакции).

Выделения из носа хранились на льду до конца эксперимента. Затем они центрифугировались при +4 °С в течение 15 минут при 15000 g. Твердая фаза отделялась от гелеобразной фазы пипеткой и хранилась при –20 °С до момента проведения анализа.

Для измерения высвобождения медиаторов лейкотриенов C₄/D₄ (LTC₄/D₄) и простагландина D₂ (PGD₂) использовался имеющийся в продаже набор для иммуноферментного анализа (ИФА) (компания «Сталлержен» (Stallergenes), Френ, Франция), а цитокины (ГМ-КСФ, ФНО-альфа и ИЛ-8) измерялись твердофазным иммуноферментным анализом (ELISA) (компания «Гензим» (Genzyme), Кембридж, Массачусетс, США).

Первая назальная провокационная проба проводилась до какого-либо лечения для определения исходной реактивности пациентов по отношению к аллергенам. С целью измерения влияния эбастина на аллергическую реакцию, пациенты получали лечение плацебо или эбастин в дозировке 10 мг или 20 мг один раз в сутки в течение 7 дней, согласно плану перекрестного исследования. Интервал между последним приемом лекарственного препарата и аллергической пробой составлял 1 час. Назальные провокационные пробы проводились в конце каждого периода лечения с 7-дневным периодом «отмывки» между периодами лечения.

Результаты**Исследование носового полипа in vitro**

Популяция клеток, полученных из носовых полипов, включала эпителиальные клетки, мононуклеарные клетки, эозинофилы и нейтрофилы. Однако

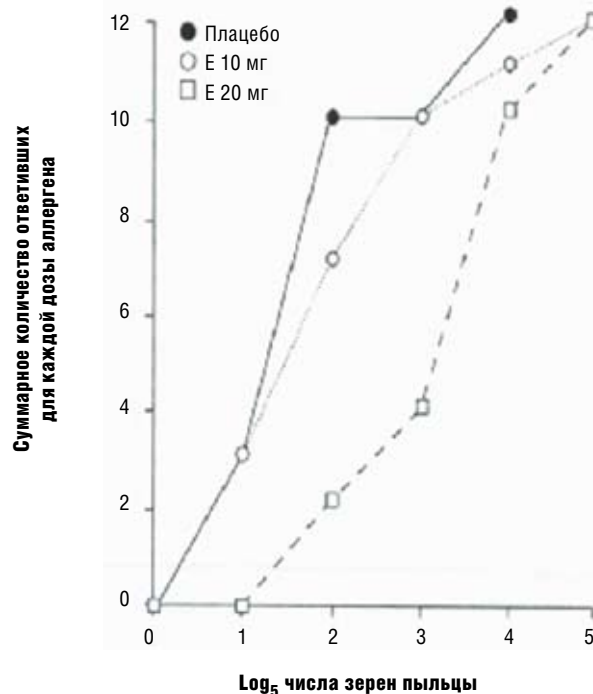


Рис. 1. Среднее пороговое количество зерен пыльцы, необходимое для индукции аллергического ответа у 12 пациентов, получавших лечение плацебо или эбастин (Е) в дозировке 10 мг или 20 мг один раз в сутки в течение 7 дней

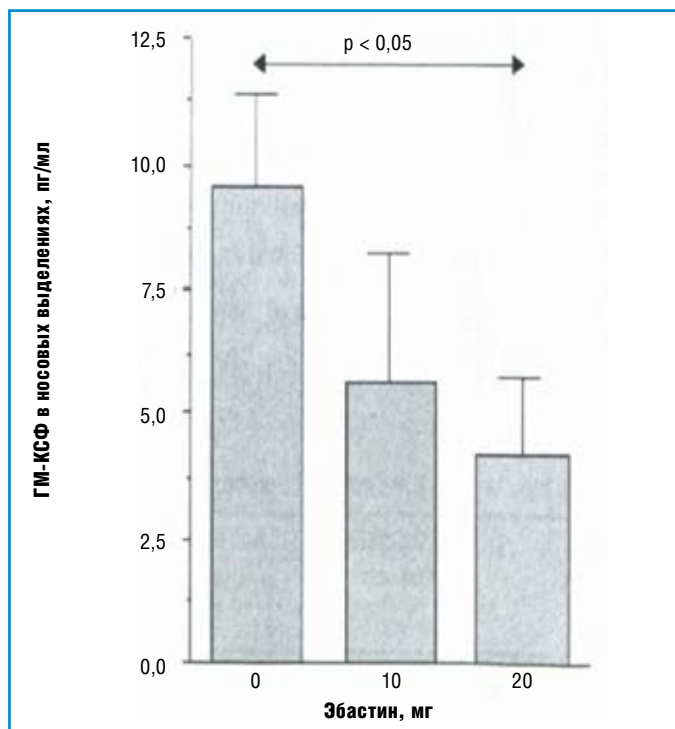


Рис. 2. Высвобождение ГМ-КСФ через 6 ч после назальной провокационной пробы с аллергеном у 12 пациентов, получавших лечение плацебо или эбастин (Е) в дозировке 10 мг или 20 мг один раз в сутки в течение 7 дней

наблюдалась высокая степень гетерогенности полипов по клеточному составу. Ни эбастин, ни каребастин не оказывали никакого влияния на жизнеспособность клеток, определенную по захвату красителя трипанового синего.

Антитела к иммуноглобулину Е вызывали значительное усиление высвобождения LTC_4/D_4 и Pgd_2 из клеток носового полипа *in vitro*: спонтанное высвобождение (среднее $\pm$ стандартное отклонение (SD)) по сравнению с индуцированным антителами к иммуноглобулину Е высвобождением было $0,11 \pm 0,11$ против $1,46 \pm 2,2$ нг/106 клеток для Pgd_2 и $0,13 \pm 0,04$ против $2,16 \pm 0,92$ нг/106 клеток для LTC_4/D_4 .

Эбастин в диапазоне концентраций от 0,1 до 10 мкмоль/л значительно ингибировал это высвобождение Pgd_2 и LTC_4/D_4 с дозозависимым эффектом (табл.). Концентрации эбастина, необходимые для ингибирования высвобождения этих двух медиаторов на 30% (IC₃₀), были рассчитаны как 2,57 и 9,6 мкмоль/л соответственно. Каребастин также проявил способность ингибировать высвобождение Pgd_2 из клеток носового полипа, но был менее активным, чем эбастин: значение 30% ингибирующей концентрации (IC₃₀) — 8,14 мкмоль/л. Эбастин и каребастин также ингибировали высвобождение цитокинов, хотя каребастин оказывал, в целом, меньшее влияние на эти медиаторы (табл.).

Исследование активности эбастина *in vivo*

Среднее количество зерен пыльцы, необходимое для индукции аллергической реакции, было достоверно ниже у принимавших плацебо, по сравнению с теми, кто принимал эбастин в дозировке 10 и 20 мг (рис. 1). Эбастин в дозировке 20 мг вызывал достоверное повышение среднего порогового количества зерен пыльцы, необходимого для индукции положительного ответа, по сравнению с плацебо ($p < 0,003$) и эбастин в дозировке 10 мг ($p < 0,02$).

Эбастин уменьшал высвобождение ГМ-КСФ с дозозависимым эффектом (рис. 2). Высвобождение лейкотриена LTC_4/D_4 и Pgd_2 , обнаруженное у большинства пациентов при назальной провокационной пробе, достоверно не нарушалось под влиянием эбастина. Кроме того, эбастин не влиял на высвобождение цитокинов.

Клинически поздняя фаза реакции (заложенность носа, в итоге сопровождавшаяся ринореей) наблюдалась у крайне небольшого количества пациентов, недостаточного для исследования.

Обсуждение

Как было уже показано ранее с применением назальной провокационной пробы с аллергеном, азатидин, лоратидин и терфенадин ингибируют высвобождение гистамина, Pgd_2 и кининов [1, 13–15]. Кроме того, азеластин и цетиризин ингибируют высвобождение лейкотриенов [15, 16]. Мы показали, что эбастин блокирует высвобождение индуцированных антителами к иммуноглобулину Е простагландина D_2 (Pgd_2) и лейкотриенов C_4/D_4 (LTC_4/D_4) из человеческих клеток носового полипа *in vitro* и ингибирует высвобождение цитокинов. Ни в каких других исследованиях не применялась данная модель с целью исследования влияния других антигистаминных препаратов на высвобождение медиаторов *in vitro*; таким образом, не представляется возможным сравнить эти препараты с эбастин. Механизмы, с помощью которых антигистаминные препараты нарушают высвобождение медиатора, остаются неопределенными.

Заключение

Таким образом, эбастин, антагонист H_1 -гистаминового рецептора, имеет способность ингибировать высвобождение лейкотриена C_4/D_4 (LTC_4/D_4), простагландина D_2 (Pgd_2) и цитокинов из клеток полипа носа *in vitro*. Каребастин угнетает высвобождение простагландина D_2 (Pgd_2), но в целом имеет меньшее, чем эбастин, влияние на этот и другие медиаторы. У пациентов с сезонным аллергическим ринитом эбастин в дозировке 10 и 20 мг один раз в сутки в течение 7 дней достоверно повышал количество зерен пыльцы, необходимых для индукции аллергического ответа, по сравнению с плацебо, а также уменьшал высвобождение ГМ-КСФ. ■

Литература

- Bousquet J., Lebel B., Chanal J. et al. Antiallergic activity of H_1 -receptor antagonists assessed by nasal challenge // J. Allergy Clin. Immunol. 1988; 82: 881–887.
- Stoop A.E., van der Heijden H.A., Biewenga J. et al. Eosinophils in nasal polyps and nasal mucosa: an immunohistochemical study // J. Allergy Clin. Immunol. 1993; 91: 616–622.
- Linder A., Karlsson-Parra A., Hirvela C. et al. Immunocompetent cells in human nasal polyps and normal mucosa // Rhinology. 1993; 31: 125–129.
- Ohno I., Lea R.G., Flanders K.C. et al. Eosinophils in chronically inflamed human upper airway tissues express transforming growth factor beta 1 gene (TGF beta 1) // J. Clin. Invest. 1992; 89: 1662–1668.
- Hamilos D.L., Leung D.Y., Wood R. et al. Chronic hyperplastic sinusitis: association of tissue eosinophilia with mRNA expression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-3 // J. Allergy Clin. Immunol. 1993; 92: 39–48.
- Tos M., Sasaki Y., Ohnishi M. et al. Fireside conference 2. Pathogenesis of nasal polyps // Rhinology. 1992; 14 Suppl. 181–185.
- Naclerio R.M., Meier H.L., Kagey-Sobotka A. et al. In vivo model for the evaluation of topical antiallergic medications // Arch. Otolaryngol. 1984; 110: 25–27.
- Sim T.C., Grant J.A., Hilmeister K.A. et al. Proinflammatory cytokines in nasal secretions of allergic subjects after antigen challenge // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 149: 339–344.
- Campbell A.M., Chanez P., Mary-Ane C. et al. Modulation of eicosanoid and histamine release from human dispersed lung cells by terfenadine // Allergy. 1993; 48: 125–129.
- Holgate S., Burns G., Robinson C. et al. Anaphylactic and calcium-dependent generation of prostaglandin D_2 (PGD_2), thromboxane B_2 and other cyclooxygenase products of arachidonic acid by dispersed lung cells and relationship to histamine release // J. Immunol. 1984; 133: 2138–2144.
- Campbell A.M., Bousquet J. Anti-allergic activity of H_1 -blockers // Int. Arch. Allergy Immunol. 1993; 101: 308–310.
- Lebel B., Bousquet J., Morel A. et al. Correlation between symptoms and the threshold for release of mediators in nasal secretions during nasal challenge with grass-pollen grains // J. Allergy Clin. Immunol. 1988; 82: 869–877.
- Anderson M., Nolte H., Buamgarten C. et al. Suppressive effect of loratadine on allergen-induced histamine release in the nose // Allergy. 1991; 46: 540–546.
- Naclerio R.M., Kagey-Sobotka A., Lichtenstein L.M. et al. Terfenadine, an H_1 antihistamine inhibits histamine release *in vivo* in the human // Am. Rev. Respir. Dis. 1990; 142: 167–171.
- Togias A.G., Proud D., Kagey-Sobotka A. et al. In vivo and in vitro effects of antihistamines on mast cell mediator release: a potentially important property in the treatment of allergic disease // Ann. Allergy. 1989; 63: 465–469.
- Shin M.H., Baroddy F., Proud D. et al. The effect of azelastine on the early allergic response // Clin. Exp. Allergy. 1992; 22: 189–195.

Комплекс из натуральных волокон снижает вес при избыточной массе тела и ожирении:

двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование

Б. Грубе*

П.-В. Чонг**

К.-Ц. Лау**

Х.-Д. Орцеховски***

*** Общая медицинская практика, Берлин, Германия**

**** Отдел исследований и разработки, «ИнКьюФарм Юроп Лтд.», Лондон, Великобритания**

***** Институт клинической фармакологии и токсикологии, университетский медицинский комплекс «Шарите», Берлин, Германия**

Ключевые слова: избыточный вес, ожирение, понижение усвоения жиров, стимулирование снижения массы тела,

В доклинических исследованиях и в исследованиях на человеке было показано, что патентованный комплекс из натуральных волокон (литрамин IQP G-002AS), полученный из опунции индийской (*Opuntia ficus-indica*) и стандартизованный в отношении липофильной активности, понижает всасывание жира, содержащегося в пище, посредством связывания жиров в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). В настоящей работе мы изучали эффективность и безопасность применения литрамина IQP G-002AS для снижения веса. В исследовании участвовали сто двадцать пять взрослых пациентов с избыточным весом и ожирением. Участникам исследования была рекомендована физическая нагрузка, кроме того, пациентам давали рекомендации в отношении питания, включая планы гипокалорийной диеты (30% калорий из жиров и дефицит в 500 ккал/день). По окончании 2-недельной вводной фазы приема плацебо участники исследования были случайным образом распределены по группам лечения и получали литрамин IQP G-002AS (далее IQP) или плацебо по 3 г/день. Первичным ожидаемым результатом являлось изменение массы тела по сравнению с исходным значением; вторичные ожидаемые результаты включали дополнительные показатели ожирения и параметры безопасности. Сто двадцать три участника завершили фазу лечения продолжительностью 12 недель (все пациенты, начавшие получать лечение: 30 мужчин и 93 женщины; средний индекс массы тела (ИМТ): $29,6 \pm 2,8$ кг/м² и средний возраст: $45,4 \pm 11,3$ года). Среднее изменение массы тела относительно исходного значения составило $3,8 \pm 1,8$ кг в группе принимавших IQP в сравнении с $1,4 \pm 2,6$ кг в группе принимавших плацебо ($p < 0,001$). В группе принимавших IQP зарегистрировано больше участников, масса тела которых уменьшилась, по меньшей мере, на 5% в сравнении с исходной массой,

чем в группе принимавших плацебо ($p = 0,027$). Кроме того, в сравнении с группой плацебо в группе наблюдалось значимо большее уменьшение ИМТ, содержания жира в организме и окружности талии. Комплекс IQP хорошо переносился, его прием не сопровождался нежелательными побочными реакциями. Полученные результаты позволяют заключить, что комплекс из натуральных волокон литрамин IQP G-002AS эффективно стимулирует снижение массы тела.

Ожирение, которое занимает пятое место в мире среди рисков смертности, определяется как избыточное накопление жира, связанное с хроническими заболеваниями и уменьшающее ожидаемую продолжительность жизни [1]. Ожирение возникает вследствие уровня потребления калорий, который превышает расход энергии. Ожирение и избыточный вес отмечаются в 44% случаев сахарного диабета, в 23% случаях ишемической болезни сердца и в 7–41% случаев некоторых видов рака, таких как рак толстой кишки и рак молочной железы [1]. Ожирение признано эпидемической проблемой здравоохранения, которая не зависит от пола, этнической принадлежности и возраста и поражает одного из десяти взрослых во всем мире [2].

В настоящее время в США насчитывается 100 миллионов людей (взрослых) с избыточным весом или ожирением, а по оценкам, произведенным в рамках проекта Многонационального мониторинга тенденции и факторов развития сердечно-сосудистых заболеваний (MONICA), ожирением страдает, по меньшей мере, 15% мужчин и 22% женщин в странах Европы. Аналогичные данные получены во многих развивающихся странах (включая Китай, Малайзию и часть Северной Америки). В отличие от развитых стран, социально-экономический статус этих развивающихся стран положительно коррелирует с широким распространением ожирения, которое рассматривается как показатель благосостояния [3].

Широкое распространение и увеличение частоты случаев ожирения в последние два десятилетия бросает тень на социально-

экономическое положение стран мира [4]. Ожирение связано с депрессией [5–7], которая может быть обусловлена низкой оценкой телесного образа и отрицательной эмоциональной реакцией на соблюдение диеты [8]. Согласно исследованию 2010 года, в Соединенных Штатах общие прямые и косвенные годовые затраты, связанные с ожирением, составили, по меньшей мере, 215 миллиардов долларов США [9]; а в 15 странах Европейской комиссии общие прямые и косвенные годовые затраты, связанные с ожирением, в 2002 году составили примерно 32,8 миллиарда евро [10].

В то же время уменьшение общего употребления калорий может предотвратить развитие ожирения и появление избыточного веса. Ранее проведенные исследования показали, что, помимо высокого потребления углеводов, обильное употребление присутствующих в рационе жиров (наряду с недостаточной физической активностью) играет большую роль в развитии ожирения [11]. Таким образом, средства, понижающие усвоение в кишечнике содержащихся в пище жиров, остаются эффективным подходом к регулированию веса.

Вместе с тем выбор эффективных и безопасных средств уменьшения всасывания жиров, содержащихся в пище, весьма ограничен. Ингибиторы липазы, как правило, регистрируются органами здравоохранения как средства, способствующие снижению веса, уменьшая всасывание жиров, содержащихся в пище, путем ингибирования панкреатической липазы [12–15]. Подобная фармакотерапия, однако, связана с побочными эффектами со стороны ЖКТ, такими как недержание кала, метеоризм с выделениями, маслянистые выделения [13, 16, 17] и поражение печени [18]. Между тем интерес к нефармакологическим средствам, таким как прием пищевых волокон, продолжает расти. Однако ненадлежащее определение характеристик продуктов и недостаток данных клинических исследований ставят под вопрос эффективность пищевых продуктов.

Литрамин IQP G-002AS представляет собой комплекс из натуральных волокон, полученный из опунции индийской (*Opuntia ficus-indica*), обогащенный растворимыми волокнами акации (*Acacia* spp.) Показано, что IQP, стандартизованный в отношении липофильной активности, понижает всасывание жира, содержащегося в пище, посредством связывания жиров в желудочно-кишечном тракте. Липофильный комплекс IQP связывается с жирами пищи, образуя комплексы жир-волокно, которые не всасываются в кишечнике и поэтому выводятся из организма [19].

Ранее в исследованиях на *in vitro* моделях ЖКТ, в исследованиях на животных и на человеке была показана эффективность IQP в отношении связывания с жирами, при этом уменьшение всасывания жиров, содержащихся в пище, после приема IQP составляло до 27% [19].

В настоящем исследовании мы изучали эффективность и безопасность IQP в рандомизированном, контролируемом исследовании, целью которого являлась проверка гипотезы, согласно которой прием IQP способствует увеличению потери веса в сравнении с плацебо при избыточной массе тела и умеренном ожирении у человека.

Материалы и методы исследования

Участники

Участников исследования набирали через объявления в местной прессе. К числу подходящих участников относились мужчины и женщины с ожирением и избыточным весом ($25 \leq \text{ИМТ} \leq 35$) в возрасте от 18 до 60 лет. Женщин детородного возраста включали в исследование только после согласия использовать подходящие средства контроля беременности на протяжении всего исследования. Участники с известной чувствительностью к ингредиентам исследуемых средств были исключены из исследования. Другими критериями исключения являлись наличие любого заболевания ЖКТ, расстройство питания в анамнезе, прием препаратов против ожирения, применение препаратов, оказывающих влияние на функцию ЖКТ, злоупотребление алкоголем, отказ от курения в течение предыдущих 6 месяцев, заболевания сердца в анамнезе, заболевания почек в анамнезе, участие в ана-

логичных исследованиях или в программах снижения веса в течение 6 месяцев до начала настоящего исследования, а также беременность и грудное вскармливание.

Все участники добровольно подписали форму информированного согласия. Клиническое исследование было одобрено комитетом по этике университетского медицинского комплекса «Шарите» в Берлине и проводилось в соответствии с европейской нормой Международной организации по стандартизации EN ISO 14155, Хельсинкской декларацией (Сомерсет, 1996 г.) Всемирной медицинской ассоциации и руководством по надлежащей клинической практике (CPMP/ICH/135/95).

Дизайн исследования

Данное двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое клиническое исследование проводилось в двух исследовательских центрах Германии с августа 2010 г. по декабрь 2010 г. Германия является одной из европейских стран, значительная часть населения которой имеет избыточный вес или страдает ожирением; в Германии у 61,7% мужчин и 45,2% женщин $\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$ [20].

Исследование включало вводную фазу приема плацебо продолжительностью 2 недели и фазу лечения продолжительностью 12 недель. Предполагалось, что вводная фаза поможет оценить соблюдение инструкций по приему исследуемого препарата (на основании совокупного приема таблеток плацебо) и режима питания. По завершении 2-недельной вводной фазы участники, которые соблюдали инструкции, по меньшей мере, на 80%, масса тела которых уменьшилась, и участники, суточный прием калорий у которых отклонялся менее чем на 20% от предписанного, были случайным образом распределены по группам приема IQP или плацебо, при этом соблюдалось соотношение 1:1. Рандомизация производилась с использованием блоков размером 4 независимым биостатистиком, использовавшим рандомизационную схему BIAS для Windows, версия 9.2 (<http://www.bias-online.de>).

Во время 12-недельного периода лечения участники получали две таблетки IQP по 500 мг или такие же таблетки плацебо, три раза в день. Участников просили принимать исследуемый препарат после завтрака, ланча и обеда. Таблетка плацебо, внешне идентичная таблетке IQP, содержала 500 мг микрокристаллической целлюлозы вместо активных ингредиентов. Таблетки были упакованы во флаконы и промаркированы независимым фармацевтом для каждого участника в соответствии со схемой рандомизации. Все участники и занятый в исследовании персонал не были информированы относительно распределения по группам.

Всех участников просили соблюдать сбалансированную и слегка гипокалорийную диету на протяжении 2-недельной вводной фазы и 12-недельной фазы лечения. План слегка гипокалорийной диеты был разработан Институтом сердца Германии, Берлин, Германия. В соответствии с диетой 30% калорий были получены с жирами, 55% калорий были получены с углеводами и 15% калорий были получены с белками. Норма суточного приема калорий оценивалась (для каждого участника) в соответствии с уравнением Института медицины (IOM) Национальной академии на основании возраста, пола, массы тела и интенсивности физической нагрузки [21]. Калории, содержащиеся в слегка гипокалорийной диете, были эквивалентны оцененной суточной потребности в калориях минус 500 ккал. Кроме того, участникам рекомендовали постепенно повышать физическую нагрузку (30 минут физической нагрузки умеренной эффективности, такой как ходьба или поездки на велосипеде). Планы диеты были розданы всем участникам перед началом исследования, каждые 4 недели в течение 12 недель лечения участники получали дальнейшие инструкции. Перед началом исследования, через 4 и 8 недель участники получали дневники, которые оценивались во время каждого визита, за исключением исходного.

Скрининг пациентов

Скрининговый визит включал сбор анамнеза, общее физикальное обследование и измерение кровяного давления, частоты сердечных сокращений, массы тела, роста, окружности талии и содержания жира

в организме. Производился забор крови для биохимического анализа, общего анализа крови, определения липидного профиля и теста на беременность. Анализ образцов крови производился централизованно (Институт медицинской диагностики, Берлин, Германия).

Параметры эффективности

Первичным параметром эффективности являлось изменение массы тела (кг) на 12-й неделе в сравнении с исходной массой. Масса тела измерялась исходно и каждые 4 недели в течение 12 недель лечения с использованием калиброванных весов (Tanita BC-420 SMA; «Танита», Токио, Япония), при этом участники исследования были в нижнем белье и без обуви.

К вторичным параметрам эффективности относились доля участников, потерявших, по меньшей мере, 5% и 10% от исходной массы тела; уменьшение среднего ИМТ; уменьшение средней окружности талии, которую измеряли на уровне середины расстояния между боковой нижней границей ребер и гребнем подвздошной кости; изменение содержания жира в организме (в кг и %), которое измерялось методом анализа биоэлектрического сопротивления с применением валидизированных электронных весов Tanita BC-420 SMA. Указанные параметры определялись исходно и каждые 4 недели в течение 12-недельного периода лечения.

Параметры безопасности

Оценки безопасности включали измерение показателей жизненно важных функций (таких как пульс и артериальное давление в состоянии покоя) и оценку параметров крови, в том числе: клиническую биохимию (электролиты, содержание жирорастворимых витаминов, функция печени и почек и пуриновый метаболизм), гематологию и липидный профиль (общий холестерин, триглицериды, липопротеины низкой плотности и липопротеины высокой плотности). Пульс и кровяное давление в состоянии покоя оценивались во время каждого визита с помощью стандартных средств измерения; тогда как параметры крови оценивались два раза — во время скринингового обследования и по завершении 12-недельного исследования. Кроме того, участники субъективно оценивали эффективность исследуемого препарата по завершении исследования. Регистрировались все нежелательные явления вне зависимости от их причинно-следственной связи с лечением.

Статистический анализ

Оценка эффективности комплекса IQP производилась на основании нулевой гипотезы, согласно которой различия между IQP и плацебо в отношении среднего уменьшения массы тела отсутствуют.

Объем выборки рассчитывался на основании первичного ожидаемого результата — изменения массы тела в сравнении с исходной массой. Минимальный объем выборки, который составляет 125 участников (с учетом поправки на 30% выбывание) обеспечивает 80% мощность исследования, позволяющую выявлять различия между группами по снижению массы тела в 1,78 кг при уровне значимости 0,045. Поскольку пилотное исследование с применением комплекса IQP не проводилось, оценка объема выборки производилась на основании ограниченных данных, опубликованных в литературе [22, 23]. В связи с этим была признана необходимость проведения промежуточного анализа без раскрытия рандомизационного кода. С помощью метода Виттеса–Бриттана уровень значимости был скорректирован до 4,5% (двусторонний критерий), что удовлетворяло критерию номинального уровня значимости О'Брайена–Флеминга. Промежуточный анализ (проведенный после того, как половина пациентов завершила участие в 12-недельном исследовании) показал, что коррекции объема выборки не требуется.

Демографические и исходные характеристики показателей эффективности и безопасности сначала оценивались методами описательной статистики. Все первичные и вторичные параметры, а также показатели безопасности оценивались как относительные изменения в каждой возрастной группе. Для определения различий между группами использовался параметрический анализ, например, независимый критерий Стьюдента. Дисперсионный анализ повторных измерений ANOVA использовался для оценки всех показателей эффективности в рамках

Таблица 1

Исходные характеристики всех пациентов, начавших получать лечение

Все пациенты, начавшие получать лечение (n = 123)		
Параметр	IQP G-002AS (n= 62)	Плацебо (n = 61)
Пол		
Мужчины	16 (25,8%)	14 (23%)
Женщины	46 (74,2%)	47 (77%)
Возраст, годы	46,0 ± 11,1	44,8 ± 11,6
Вес, кг	86,6 ± 12,0	83,3 ± 11,2
Рост, см	170,2 ± 7,8	168,1 ± 8,1
ИМТ, кг/м ²	29,8 ± 2,9	29,4 ± 2,6

Примечание: все данные представлены в виде: среднее ± СО; значимые различия для всех переменных между группами отсутствуют. n — число пациентов.

модели повторных измерений. Различия между группами категориальных переменных производилось методом χ^2 . Кроме того, среди участников были выделены группа с избыточным весом (ИМТ < 30 кг/м²) и группа с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²), затем был произведен анализ подгрупп с целью определения эффективности комплекса IQP только у пациентов с ожирением и только у пациентов с избыточным весом.

Для статистического анализа статистическая значимость (двусторонний критерий) была установлена на уровне $p < 0,05$. Все значения, если не указано иное, представлены в виде: среднее ± стандартное отклонение (далее СО). Показатели эффективности и безопасности анализировались для группы всех пациентов, начавших получать лечение, которые определялись как участники, в отношении которых была произведена, по меньшей мере, одна оценка эффективности. Все данные анализировались с использованием программного обеспечения SPSS, версия 19.0 (SPSS, Чикаго, штат Иллинойс).

Результаты исследования

139 пациентов были приглашены на скрининговое обследование, из них 125 пациентов были зарегистрированы. Все зарегистрированные пациенты продемонстрировали соблюдение инструкций по приему препарата в течение вводной фазы и были случайным образом распределены по группам лечения. Группа пациентов, начавших получать лечение, состояла из 123 человек: 62 участника входили в группу IQP и 61 участник входил в группу плацебо. Один участник был исключен после приема антихолинергетического средства, и еще один участник был исключен, потому что его ИМТ составлял 35,4 кг/м². Демографические характеристики группы пациентов, начавших получать лечение, приводятся в табл. 1. Исходные характеристики пациентов в группах IQP и плацебо были одинаковыми; значимые различия между группами в отношении пола, возраста, роста, веса и ИМТ пациентов отсутствовали. В процессе анализа, проведенного в соответствии с протоколом, были исключены еще 5 участников, таким образом, по причинам, указанным на рис. 1, в группах IQP и плацебо осталось по 59 человек.

Эффективность

За 2 недели вводной фазы участники в среднем потеряли 1,6% от их исходной массы тела. В конце исследования (неделя 12) потери веса в группе IQP были значимо более высокими в сравнении с группой плацебо (4,5% (3,8 кг) в сравнении с 1,8% (1,4 кг); различие 2,4 кг ($p < 0,001$)) (табл. 2). Значимое различие в изменении массы тела в группах IQP и плацебо наблюдались уже на 4-й неделе ($p < 0,001$) (рис. 2).

Всего 75,8% пациентов в группе IQP потеряли, по меньшей мере, 3% от своей исходной массы тела в сравнении с 27,9% пациентов в группе плацебо. Указанное различие между двумя группами было статистически значимым ($p < 0,001$). Кроме того, статистически значимо различались доли пациентов, достигших, по меньшей мере, 5% потери веса (IQP: 35,4%; плацебо 16,4%; $p = 0,027$) (рис. 3).

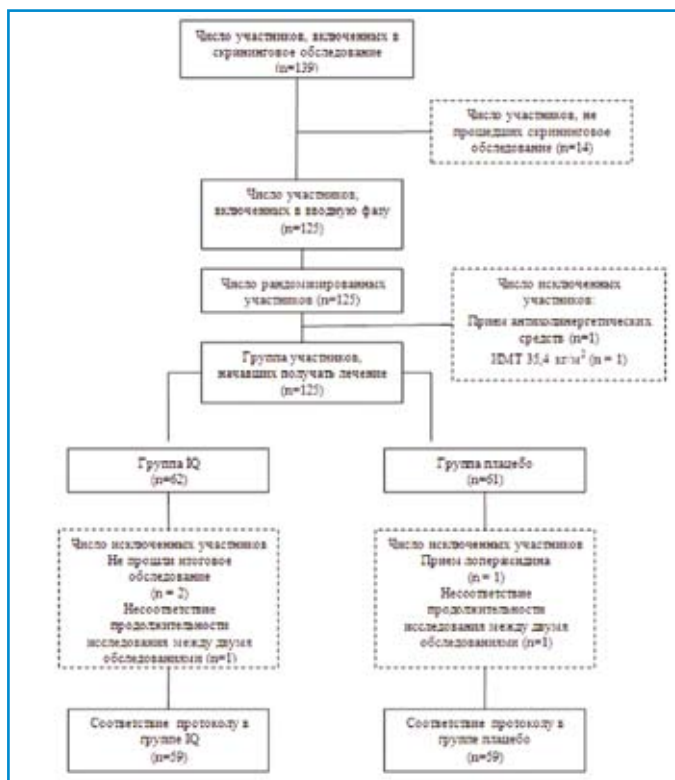
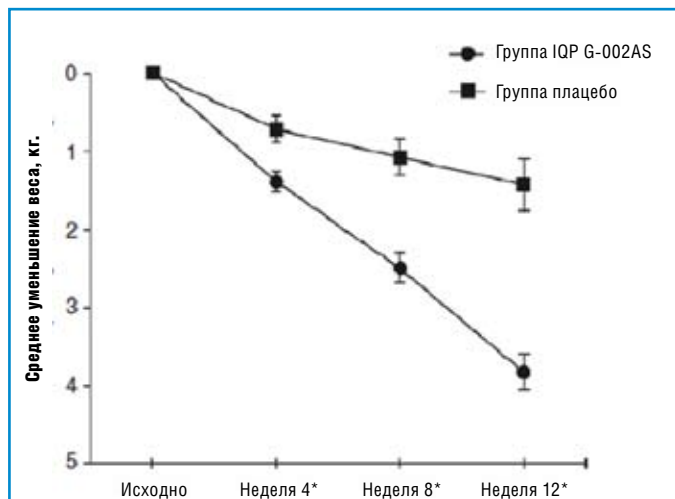


Рис. 1. Дизайн исследования и распределение участников. Все пациенты, начавшие получать лечение



Примечание: все данные представлены в виде: среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего. Звездочка означает статистически значимое различие ($p < 0,001$) между весом в группах IQR G-002AS и плацебо (данные дисперсионного анализа (ANOVA)).

Рис. 2. Уменьшение веса пациентов с течением времени

Проведенный в соответствии с протоколом анализ показал, что средняя потеря веса составила $3,9 \pm 1,8$ кг в группе участников, получавших комплекс IQR, в сравнении с $1,4 \pm 2,6$ кг в группе участников, получавших плацебо. Данное различие между исследуемыми группами (2,5 кг) было статистически незначимым ($p < 0,001$) (табл. 2).

Был произведен подгрупповой анализ данных о снижении веса у 81 участника с избыточным весом и у 42 участников с ожирением. У пациентов с избыточным весом прием комплекса IQR привел к снижению веса, в более чем в три раза превышающему снижение веса у пациентов, принимавших плацебо ($3,6 \pm 1,8$ кг в сравнении с $0,9 \pm$

Таблица 2

Среднее ($\pm$ CO) уменьшение массы тела на 12-й неделе по сравнению с исходным значением

Анализ	Уменьшение массы тела, кг	
	Среднее $\pm$ CO (доверительный интервал)	
	Группа IQR G-002AS	Группа плацебо
Анализ в соответствии с назначенным вмешательством (n = 123)	$3,8 \pm 1,8$ (3,4–4,3)	$1,4 \pm 2,6$ (0,8–2,1)
	$p < 0,001$	
Анализ в соответствии с протоколом (n = 118)	$3,9 \pm 1,8$ (3,4–4,4)	$1,4 \pm 2,6$ (0,8–2,1)
	$p < 0,001$	

Примечание: значения p получены с помощью параметрического независимого критерия Стьюдента (t-критерия); положительные значения означают понижение, а отрицательные значения означают повышение. n — число пациентов.

Таблица 3

Статистический анализ вторичных параметров эффективности

Вторичные параметры	Группа IQR G-002AS (n = 62)	Группа плацебо (n = 61)
	Среднее $\pm$ CO (доверительный интервал)	Среднее $\pm$ CO (доверительный интервал)
ИМТ (кг/м ²)	$1,3 \pm 0,6$ (1,2–1,5) $p < 0,001$	$0,5 \pm 0,9$ (0,3–0,7)
Окружность талии (см)	$3,9 \pm 2,7$ (3,2–4,6) $p < 0,001$	$2,2 \pm 2,9$ (1,4–3,0)
Содержание жира в организме (кг)	$1,9 \pm 1,8$ (1,5–2,4) $p < 0,001$	$0,5 \pm 2,7$ (от –0,2 до 1,2)
Содержание жира в организме (%)	$0,7 \pm 1,7$ (0,3–1,1) $p = 0,031$	$-0,1 \pm 2,5$ (от –0,8 до 0,5)

Примечание: значения p получены с помощью параметрического независимого критерия Стьюдента (t-критерия); положительные значения означают понижение, а отрицательные значения означают повышение. n — число пациентов.

2,3 кг; разница 2,7 кг ($p < 0,001$)). У пациентов с ожирением среднее уменьшение массы тела в группе IQR примерно в 1,8 раз превышало соответствующее уменьшение в группе плацебо ($4,3 \pm 1,9$ кг в сравнении с $2,4 \pm 2,9$ кг; разница 1,9 кг ($p = 0,007$)).

В конце исследования в группе IQR наблюдалось уменьшение среднего ИМТ, значимо превышающее уменьшение среднего ИМТ в группе плацебо ($1,3$ кг/м² в сравнении с $0,5$ кг/м² ($p < 0,001$)) (табл. 3).

В конце исследования в группе IQR окружность талии уменьшилась значимо более выражено, чем в группе плацебо (разница 1,7 см; $p < 0,001$) (табл. 3).

Среднее уменьшение содержания жира в организме оказалось более выраженным в группе IQR в сравнении с группой плацебо. По окончании 12 недель исследования различие в массе жира в группах IQR и плацебо составило 1,4 кг ($p < 0,001$) или 0,8% ($p = 0,005$) (табл. 3).

Безопасность и переносимость лечения

Значимые изменения средних частоты сердечных сокращений и артериального давления, измеренных исходно и через 12 недель, не зарегистрированы. Кроме того, в обеих группах лечения не наблюдалось клинически значимых изменений параметров крови (табл. 4).

В конце исследования 98,4% пациентов из группы IQR оценивали переносимость комплекса как «хорошую» или «очень хорошую», что совпадало с соответствующими оценками плацебо.

Таблица 3

Статистический анализ параметров безопасности

Параметры безопасности	Изменения параметров: значения, полученные до исследования, минус значения, полученные после исследования		
	Группа IQP G-002AS (среднее $\pm$ CO)	Группа плацебо (среднее $\pm$ CO)	p-значение
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	0,5 $\pm$ 7,5	0,6 $\pm$ 6,3	NS
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	-0,2 $\pm$ 3,4	0,5 $\pm$ 4,3	NS
Сердечные сокращения/мин	-0,2 $\pm$ 3,2	0,1 $\pm$ 5,0	NS
Уровень гемоглобина, г/дл	-0,3 $\pm$ 0,8	-0,1 $\pm$ 0,7	NS
Гематокрит, %	-0,1 $\pm$ 2,6	0,5 $\pm$ 2,5	NS
Уровень эритроцитов, $10^{12}/л$	-0,0 $\pm$ 0,2	-0,0 $\pm$ 0,2	NS
Уровень тромбоцитов, $10^9/л$	-14,6 $\pm$ 31,4	-12,7 $\pm$ 27,3	NS
Уровень лейкоцитов, $10^9/л$	0,0 $\pm$ 1,6	-0,3 $\pm$ 1,3	NS
Аланинаминотрансфераза, Е/л	0,7 $\pm$ 11,8	2,3 $\pm$ 13,7	NS
Аспартатаминотрансфераза, Е/л	3,1 $\pm$ 11,6	3,4 $\pm$ 6,9	NS
Щелочные фосфаты, Е/л	2,9 $\pm$ 12,9	-0,9 $\pm$ 11,9	NS
Гамма-глутамилтрансфераза, Е/л	2,8 $\pm$ 10,1	1,5 $\pm$ 14,1	NS
Билирубин, мг/дл	-0,0 $\pm$ 0,2	0,0 $\pm$ 0,4	NS
Креатинин, мг/дл	-0,0 $\pm$ 0,1	0,0 $\pm$ 0,1	NS
Мочевина, мг/дл	-0,0 $\pm$ 1,1	0,1 $\pm$ 0,8	NS
Общий холестерин, мг/дл	-3,0 $\pm$ 30,1	-1,2 $\pm$ 30,2	NS
Триглицериды, мг/дл	5,4 $\pm$ 63,2	15,9 $\pm$ 66,2	NS
Липопротеины низкой плотности, мг/дл	-7,2 $\pm$ 31,0	-7,5 $\pm$ 27,5	NS
Липопротеины высокой плотности, мг/дл	0,3 $\pm$ 8,1	0,2 $\pm$ 10,2	NS
Витамин А, мг/л	0,0 $\pm$ 0,2	0,1 $\pm$ 0,3	NS
Витамин D, нг/л	2,2 $\pm$ 8,0	5,1 $\pm$ 8,4	0,007
Витамин Е, мг/л	-0,9 $\pm$ 4,4	1,4 $\pm$ 4,3	0,008
Кальций, ммоль/л	-0,0 $\pm$ 0,1	0,0 $\pm$ 0,0	NS
Натрий, ммоль/л	0,33 $\pm$ 2,30	0,40 $\pm$ 2,74	NS
Калий, ммоль/л	-0,44 $\pm$ 0,55	-0,32 $\pm$ 0,56	NS
Магний, ммоль/л	0,02 $\pm$ 0,09	0,04 $\pm$ 0,10	NS

Примечание: NS = статистически незначимый. Положительные значения означают понижение, а отрицательные значения означают повышение; значение $p < 0,05$ указывает на статистическую значимость значений, выделенных курсивом.

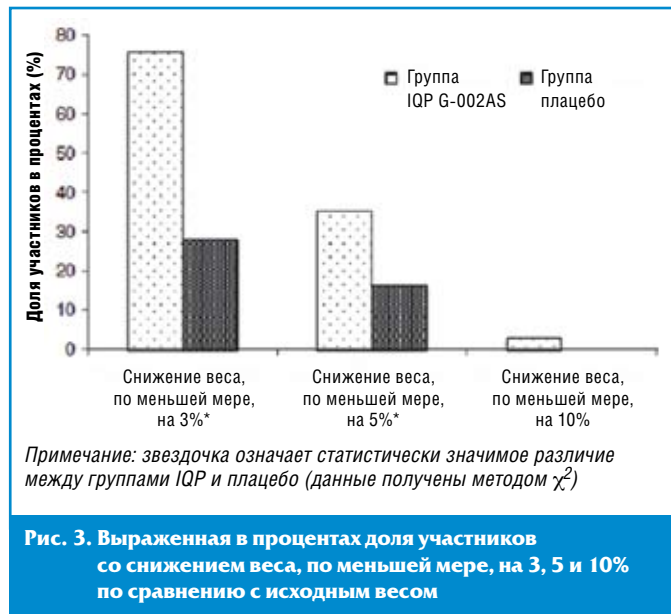
За время исследования были зарегистрированы 26 нежелательных явлений (НЯ) у 24 участников. К числу НЯ относились инфекции верхних дыхательных путей и другие типичные симптомы простуды. Ни одно из зарегистрированных НЯ не было тяжелым и ни одно из зарегистрированных НЯ не было связано с приемом исследуемого продукта.

Обсуждение

Влияние IQP G-002AS на снижение веса (первичная цель)

Первичной целью исследования являлась демонстрация способности IQP эффективно понижать вес в течение 12 недель у пациентов с избыточным весом и ожирением. В настоящем исследовании у пациентов, принимавших комплекс IQP, наблюдалось значимо более высокое снижение веса, чем у пациентов, принимавших плацебо; при этом среднее различие между группами составило 2,4 кг; у 35,4% пациентов, принимавших комплекс IQP, уменьшение массы тела составляло, по меньшей мере, 5% от исходного значения. Данный эффект может быть клинически значимым [24, 25], поскольку 5% или более снижение исходного веса уменьшает риск развития метаболического синдрома (в соответствии с критериями Национальной образовательной программы холестерина перечень III для лечения взрослых) на 59% [26].

Сравнение комплекса IQP и других снижающих вес средств, таких как хитозан (пищевые волокна с похожим механизмом действия) и орлистат (препарат для лечения ожирения) вследствие методологических трудностей, обусловленных недостатком соответствующих прямых сравнительных исследований, затруднено. А. В. Jull и соавт. [27]



сообщали о том, что применение хитозана приводит лишь к ограниченному уменьшению веса (0,9 кг). Фармакологическое соединение орлистат в дозировке 60 мг на один прием пищи (три раза в день) и 120 мг на один прием пищи (три раза в день) обеспечивало среднее снижение веса на 1,86 и 2,55 кг соответственно, после 24 недель приема [28].

ИМТ, содержание жира в организме и окружность талии

Другой результат данного исследования состоит в том, что прием IQP в течение 12 недель приводил к значимому уменьшению ИМТ, содержания жира в организме и окружности талии. ИМТ используется ВОЗ в качестве стандарта для определения ожирения, однако его точность ограничена, поскольку подобный стандарт не позволяет учитывать индивидуальные факторы физической конституции, особенно мышечную и костную массу [29]. Более того, значимое уменьшение окружности талии у пациентов, принимавших IQP, указывает на более низкое центральное распределение жировой клетчатки, что понижает риск развития диабета, ишемической болезни сердца и гипертензии. Полученный результат очень важен, поскольку окружность талии признается более точным показателем содержания абдоминального жира, чем отношение окружность талии — окружность бедер [25].

Ограничения исследования

Последующего наблюдения после завершения настоящего клинического исследования не проводилось. В более продолжительном исследовании может наблюдаться повторная прибавка в весе, как это было зарегистрировано в других ранее проведенных исследованиях [12, 13]. Таким образом, целью дальнейших клинических исследований может являться изучение устойчивого продолжительного эффекта снижения веса после приема IQP.

Вторым ограничением настоящего исследования является измерение содержания жира в организме методом анализа биоэлектрического сопротивления. Содержание воды в организме может повлиять на точность анализа биоэлектрического сопротивления. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия является более точным методом; однако двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия связана с повышенным риском облучения участников исследования. Таким образом, метод анализа биоэлектрического сопротивления использовался как разумный компромисс между точностью и безопасностью.

Эффекты литрамина IQP G-002AS, связанные с уменьшением факторов риска развития заболеваний, связанных с ожирением, в настоящем исследовании не оценивались, поскольку протокол исследования и критерии включения в исследование разрабатывались исключительно для определения эффекта IQP, связанного со снижением веса. Кроме того, продолжительность исследования в 3 месяца является сравнительно короткой для точного определения возможного улучшения факторов риска развития заболеваний после приема IQP. Таким образом, чтобы оценить, как продолжительное употребление IQP в сочетании с умеренным снижением веса изменяет связанный с ожирением профиль риска заболевания, можно провести дальнейшее исследование.

Прекращение участия в исследовании/соблюдение инструкций по приему исследуемого препарата и безопасность пациентов

Применение средств против ожирения часто приводит к неприятным ощущениям в области живота и связано с нарушением функции печени и психологическими побочными эффектами [16–18], что повышает уровень выбывания и понижает степень соблюдения инструкций по приему препарата (примерно 75%) в большинстве клинических исследований препаратов против ожирения. 95,2% пациентов, получавших комплекс IQP, завершили участие в исследовании, что подтверждает безопасность и хорошую переносимость IQP. Кроме того, побочные эффекты со стороны ЖКТ, такие как маслянистые выделения, боль в животе, метеоризм и запор, у участников, получавших IQP G-002AS, не отмечались. Это может быть связано с составом IQP, комплекса из натуральных волокон, полученных из опунции индийской (*Opuntia ficus-indica*), обогащенного растворимыми волокнами акации (*Acacia* spp.), который связывается с жирами, поступающими вместе с пищей. Образование комплексов «натуральные волокна IQP-жир» уменьшают симптомы путем нарушения всасывания жира. Эффективность пищевых волокон в отношении уменьшения числа и понижения степени тяжести побочных реакций со стороны ЖКТ была продемонстрирована в исследовании ингибиторов панкреатической липазы. На основании этого исследования

был сделан вывод о том, что слизистое вещество пищевых волокон предупреждает побочные эффекты со стороны ЖКТ, вероятнее всего, путем всасывания свободного жира (масла) [30].

Эффективность применения IQP G-002AS в условиях реальной жизни

Благодаря очень низкой частоте выбывания в настоящем исследовании результаты, полученные для пациентов, начавших получать лечение, и пациентов, завершивших исследование в соответствии с протоколом, совпадали. Высокий уровень соблюдения инструкций в соответствии с протоколом позволяет утверждать, что использованная схема (IQP плюс гипокалорийная диета плюс умеренная физическая нагрузка) может эффективно применяться в условиях реальной жизни.

Таким образом, представленные результаты подтверждают, что прием внутрь комплекса натуральных волокон литрамин IQP G-002AS является эффективным нефармакологическим средством снижения веса. В настоящее время проводится дополнительное исследование, направленное на изучение поддержания достигнутого снижения веса. Следует отметить, что благоприятное действие достигалось без каких-либо побочных эффектов.

Авторы выражают благодарность Норману Биттерлиху и Регине Буш за помощь в проведении исследования. Настоящее исследование зарегистрировано под номером: NCT01233349. Исследование финансировалось «ИнКьюФарм Юроп Лтд.». ■

Литература

1. Stevens G., Mascarenhas M., Mathers C. Global health risks: progress and challenges // Bull World Health Organ. 2009; 87: 646.
2. Finucane M.M., Stevens G.A., Cowan M.J. et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants // Lancet. 2011; 377: 557–567.
3. Uwaifo A.G. I., Editor C., Griffing G.T. Obesity. Medscape Reference. 2011. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/123702-overview>. Accessed 20 August 2011.
4. Wellman N.S., Friedberg B. Causes and consequences of adult obesity: health, social and economic impacts in the United States // Asia Pac J Clin Nutr. 2002; 11 (Suppl 8): S705–S709.
5. De Wit L., Luppino F., van Straten A. et al. Depression and obesity: a metaanalysis of community-based studies // Psychiatry Res. 2010; 178: 230–235.
6. Simon G.E., Ludman E.J., Linde J.A. et al. Association between obesity and depression in middle-aged women // Gen Hosp Psychiatry. 2008; 30: 32–39.
7. Simon G.E., Von Korff M., Saunders K. et al. Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population // Arch Gen Psychiatry. 2006; 63: 824–830.
8. Wadden T.A., Stunkard A.J. Social and psychological consequences of obesity // Ann Intern Med. 1985; 103: 1062–1067.
9. Hammond R.A., Levine R. The economic impact of obesity in the United States // Diabetes Metab Syndr Obes. 2010; 3: 285–295.
10. Fry J., Finley W. The prevalence and costs of obesity in the EU // Proc Nutr Soc. 2005; 64: 359–362.
11. Bray G.A., Paeratakul S., Popkin B.M. Dietary fat and obesity: a review of animal, clinical and epidemiological studies // Physiol Behav. 2004; 83: 549–555.
12. Sjuström L., Rissanen A., Andersen T. et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group // Lancet. 1998; 352: 167–172.
13. Davidson M.H., Hauptman J., DiGirolamo M. et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial // JAMA. 1999; 281: 235–242.

За остальным списком литературы обращайтесь в редакцию.

Статья впервые опубликована в журнале OBESITY Journal, авторы: Barbara Grube, Pee-Win Chong, Kai-Zhia Lau и Hans-Dieter Orzechowski.

ЭТО ПРОРЫВ!

ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД К СНИЖЕНИЮ
И УДЕРЖАНИЮ ВЕСА

РЕКЛАМА



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

НОВИНКА

XL-S MEDICAL

для снижения и удержания веса

• ЭФФЕКТИВНО СНИЖАЕТ ЛИШНИЙ ВЕС

XL-S Medical в 3 раза повышает эффективность Вашей диеты благодаря запатентованной формуле **Litramine** с уникальным тройным действием:

- 1 Блокирует усвоение жира
- 2 Снижает чувство голода
- 3 Улучшает пищеварение

• УДЕРЖИВАЕТ ВЕС НА НУЖНОМ УРОВНЕ

После достижения желаемого уровня массы тела, Вы можете продолжать принимать XL-S Medical во время каждого приема калорийной пищи. Средство препятствует возвращению лишнего веса и помогает удерживать его на комфортном для Вас уровне.

- Научно доказанная эффективность
- На основе волокон растительного происхождения

* согласно уровню продаж на рынке средств для снижения веса за 2010, 2011, 2012 по данным маркетингового агентства IMS.

СОГР RU.77.99.11.003.E.040599.08.11 от 04.08.2011



www.xl-s.ru

Современная интерферонотерапия гриппа и острых респираторных инфекций у детей

Т. А. Чеботарева*, доктор медицинских наук

Е. Н. Выжлова**, кандидат биологических наук

И. Н. Захарова*, доктор медицинских наук, профессор

А. Л. Заплатников*, доктор медицинских наук, профессор

*** ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, ** ФГБУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи МЗ РФ, Москва**

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, часто болеющие дети, рекуррентные острые респираторные инфекции, интерферонотерапия, нарушения в функционировании иммунной системы у детей, интерферон альфа-2b, суппозитории ректальные, симптоматическая терапия.

Острые респираторные инфекции (ОРИ) являются одной из самых распространенных патологий детского населения, на их долю приходится до 70–80% всей инфекционной заболеваемости. При этом терапия ОРИ у детей остается преимущественно симптоматической. Поэтому препараты, способные сократить общую продолжительность заболевания, быстрее справиться с клиническими симптомами, снизить вероятность формирования осложненных форм и одновременно обладающие профилактическим действием, привлекают особое внимание специалистов. К настоящему времени насчитывается более 140 различных вирусов-возбудителей острых респираторных инфекций (ОРИ): вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, риновирусы и другие. Всех их объединяет тропность к органам дыхательной системы и, как следствие, ОРИ имеют схожую клиническую симптоматику. Для постановки этиологического диагноза требуется проведение дополнительных исследований с использованием различных тест-систем, однако эффективность верификации возбудителя остается невысокой — в основном не превышает 30% от всех условно установленных диагнозов.

Традиционно для терапии гриппа и других ОРИ у детей применяются средства симптоматической терапии: жаропонижающие, деконгестанты, антигистаминные препараты. Возможности этиотропной противовирусной терапии этой группы болезней в педиатрической практике ограничены в связи с отсутствием ассортимента специфических противовирусных препаратов, разрешенных к применению у детей, в том числе новорожденных. Разрешенные к применению при гриппе у детей с первого года жизни ремантадин и ингибиторы нейраминидазы эффективны в случае приема в первые 24–48 ч после начала заболевания. Препарат Арбидол разрешен к применению у детей с трех лет, при этом его активность не распространяется на весь спектр потенциальных возбудителей ОРИ.

Универсальным препаратом выбора для терапии гриппа и других ОРИ у детей является Виферон®, суппозитории ректальные (интерферон альфа-2b в сочетании с препаратами антиоксидантного действия — альфа-токоферола ацетата и аскорбиновой кислоты в терапевтически эффективных дозах). К настоящему времени накоплен 15-летний опыт его успешного клинического применения, однако проведенные в период 2005–2010 гг. исследования эффективности и безопасности показали снижение эффективности ранее предложенной схемы терапии, что в первую очередь может быть обусловлено общим ухудшением состояния здоровья детей.

По данным официальной статистики за последние 10 лет заболеваемость детей, в том числе новорожденных, различными инфекционно-воспалительными заболеваниями возросла в среднем в 1,4 раза. По результатам всероссийской диспансеризации только 10% детей имеют I группу здоровья и не имеют анатомических дефектов и морфофункциональных отклонений в состоянии здоровья, остальные 90% детского населения относятся к II–IV группам здоровья. Во многом это связано с влиянием неблагоприятных экологических и социально-экономических факторов [1]. Установленные негативные воздействия на организм детей приводят в том числе и к росту заболеваемости ОРИ. При этом отмечено, что в течение эпидемического сезона дети болеют неоднократно, с высокой частотой формирования тяжелых и осложненных форм, хронических вариантов течения. Опубликованные данные клинко-иммунологических исследований показали, что состояние иммунной системы детей, обследованных в настоящее время, также значительно ухудшилось по сравнению с детьми, обследованными в 1980–1990-х гг. [1–4]. Так, у детей II–IV групп здоровья выявлено наличие стойких нарушений в функционировании иммунной, в том числе интерфероновой, системы — отмечена напряженность процессов иммунного реагирования и недостаточность резервных возможностей, что вызывает нарушение процессов оптимальной адаптации ребенка к факторам окружающей среды [3–6]. Кроме того, к настоящему времени хорошо изучены возрастные особенности интерфероновой системы у детей, свидетельствующие о сниженной противовирусной защите. Установлено, что у детей в возрасте от одного месяца до 3 лет способность к продукции интерферона снижена в 9 раз, у детей в возрасте от 1 года до 3 лет отмечено снижение способности к продукции в 6 раз по сравнению с взрослыми пациентами. У некоторых детей незрелость системы интерферона сохраняется в возрасте от 7 до 18 лет [7]. Нарушения в функционировании иммунной системы у детей с нарушенным состоянием здоровья лежат в основе иммунопатогенеза ОРИ. При этом в период разгара заболевания значительно снижается концентрация интерферона альфа и интерферона гамма в сыворотке крови, что достоверно более выражено по сравнению с детьми I группы здоровья. Кроме того, у детей II–IV групп здоровья отмечается снижение способности к индуцированной продукции интерферона альфа и интерферона гамма иммунокомпетентными клетками, снижение функциональной активности натуральных киллеров на 30% [8–11]. Особенность иммунологических реакций у детей II–IV групп здоровья, выражающаяся снижением резервных возможностей интерфероногенеза в период разгара и период ранней реконвалесценции ОРИ (5–7 дни болезни), способствует затяжному течению заболевания, формированию осложнений, а также повышенной частоте рекуррентных инфекций респираторного тракта.

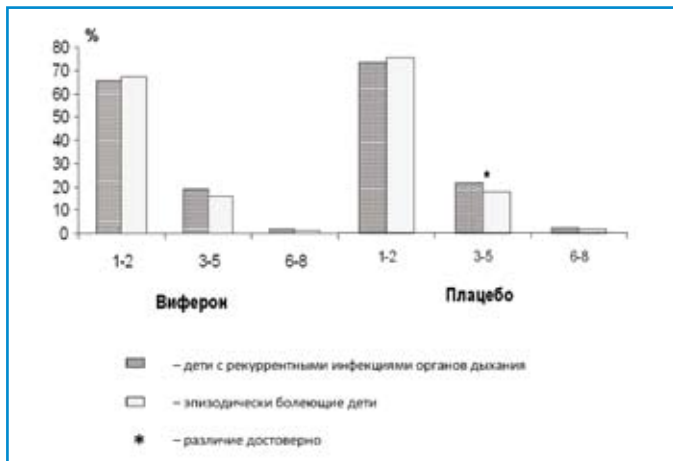


Рис. Купирование клинических признаков ОРИ у детей с рекуррентными инфекциями органов дыхания и эпизодически болеющих детей при разных способах лечения (балльная оценка)

Проведенные исследования показывают, что в патогенезе инфекционных заболеваний одну из ведущих ролей играют процессы перекисного окисления липидов мембран (ПОЛ), повышенная интенсивность которых сопровождается частыми инфекциями респираторного тракта у детей с отклонениями в состоянии здоровья. Продукты ПОЛ являются крайне токсичными и могут нарушать ход обменных процессов. В работах В.В.Малиновской [12, 13] показана взаимосвязь функционирования системы интерферона и интенсивности процессов ПОЛ мембран клеток: установлено, что при нормальных уровнях продукции интерферона при нарушении баланса перекисного окисления липидов — антиоксидантной защиты (значительное повышение концентрации шиффовых оснований, малонового диальдегида, гидроперекисей) при тяжелых формах ОРИ происходит быстрая инактивация как эндогенного, так и экзогенного интерферона, что приводит к повышенной восприимчивости к инфекционным возбудителям. Включенный в состав препарата Виферон®, суппозитории ректальные, антиоксидантный комплекс позволяет повысить терапевтическую эффективность интерферона в 14 раз. Тем не менее, в современной клинической практике подходы к режиму дозирования и схемам применения препаратов интерферона должны быть пересмотрены для групп детей с нарушениями в состоянии здоровья.

Подтверждением эффективности нового режима дозирования препарата Виферон®, суппозитории ректальные, при терапии ОРИ послужили исследования, проведенные на кафедре детских инфекционных болезней ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России (зав. кафедрой проф. Л.Н.Мазанкова). Общее количество пациентов, принявших участие в исследованиях, составило 228 человек.

Применение препарата у детей с отклонениями в состоянии здоровья, больных ОРИ, в следующих возрастных дозах и схемах:

- от 1 мес до 3 лет: 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней, далее 150 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней;
- с 3 лет до 7 лет: 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней, далее 500 000 МЕ 1 раз в день утром и 150 000 МЕ 1 раз в день вечером в течение 5 дней;
- с 7 до 18 лет: 1 000 000 МЕ 1 раз в день утром и 500 000 МЕ 1 раз в день вечером в течение 5 дней, далее 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней

продemonстрировало положительное влияние интерферонотерапии на сроки купирования клинических симптомов заболевания, а также на показатели интерферонового статуса. Стоит особо отметить, что в одном из упоминаемых исследований, проведенных проф. Т.А.Чеботаревой и проф. В.П.Тиминой, была доказана тесная взаимосвязь отягощенности преморбида у детей и дозозависимого клинического эффекта препарата Виферон®, суппозитории ректальные. В данном

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов

реклама

ПРОТИВ ГРИППА И ОРВИ

КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ 15 лет

В сезон гриппа и простуд особенно важна надежная защита от вирусов. Препараты ВИФЕРОН® бережно заботятся о нашем здоровье, помогают быстрее выздоравливать и меньше болеть.*

ВИФЕРОН®:

- СТОП** **БЛОКИРУЕТ ВИРУС**, помогает быстрее справиться с болезнью и ее проявлениями*
- ВАШЕ** **ВОССТАНАВЛИВАЕТ ИММУНИТЕТ**, снижает вероятность осложнений и повторных заболеваний*
- УЛЫБКА** **РАЗРЕШЕН ДЕТЯМ** с первых дней жизни и будущим мамам — с 14 недели беременности
- ЧАСЫ** **ДЕЙСТВУЕТ БЫСТРО**, помогает эффективно бороться с инфекцией на любой стадии
- ВНИМАНИЕ** **УДОБЕН В ПРИМЕНЕНИИ: ВИФЕРОН®Свечи** (лечение) — прием 1 раз в 12 часов, **ВИФЕРОН®Гель** (профилактика) — нанесение 2 раза в день

P N 000017/01

P N 001142/02

* По данным исследований, опубликованных в статье «Эффективность Виферона в терапии гриппа и других ОРВИ у детей», 2010, Т.А.Чеботарева, Л.Н.Мазанкова

ферон | (499) 193 30 60 | viferon.su

исследовании пациенты с выраженными отклонениями в состоянии здоровья в разработку не включались, поэтому маркером отягощенности служили сведения о частоте рекуррентных ОРВИ в течение года, предшествовавшего заболеванию. Анализ был проведен путем сравнения интегрированных показателей выздоровления (метод балльной оценки) в сопоставимых по возрасту и другим параметрам группах детей, но различающихся по числу перенесенных ОРВИ: I группа — «часто болеющие дети» (ЧБД) (болеющие 6–10 и более раз в год), II группа — «эпизодически болеющие дети» (ЭБД) (болеют 2–5 раз в год). Разделение детей по названным группам осуществлялось в соответствии с данными литературы о частоте неизбежных и закономерных инфекций у детей различного возраста [14, 15]. Полученные результаты свидетельствовали о выраженной тенденции к более быстрому выздоровлению ЭБД по сравнению с ЧБД на фоне лечения плацебо и отсутствии различий в аналогичных группах на виферонотерапии. Это является достоверным подтверждением эффективности терапии препаратом Виферон®, суппозитории, и целесообразности ее проведения у детей с рекуррентными ОРВИ указанными возрастными дозами и схемами (рис.).

В целом исследования показали, что применение новой схемы дозирования препарата Виферон®, суппозитории ректальные, у детей раннего возраста II, III и IV групп здоровья позволило достичь более выраженных клинических и иммунологических эффектов при лечении ОРВИ по сравнению с ранее используемой схемой дозирования [5–7].

Клинический эффект модифицированной терапии выражался:

- в сокращении длительности периода лихорадки $1,0 \pm 0,3$ суток против $2,1 \pm 0,4$ суток в группе сравнения с общепринятой терапией препаратом Виферон® в дозировках в соответствии с утвержденной инструкцией;
- в уменьшении продолжительности интоксикации $2,7 \pm 0,3$ суток по сравнению с $3,8 \pm 0,4$ в группе сравнения;
- в сокращении времени затрудненного носового дыхания $4,6 \pm 0,3$ суток по сравнению с $5,4 \pm 0,4$ суток в группе сравнения;
- в сокращении периода ринореи — более чем на 1,5 дня в основной группе по сравнению с группой сравнения;
- в сокращении продолжительности катарального синдрома (длительность гиперемии слизистых оболочек небных миндалин и глотки) $3,3 \pm 0,2$ суток по сравнению с $4,9 \pm 0,4$ суток в группе сравнения;
- в ускорении процесса элиминации возбудителей со слизистой оболочки дыхательных путей.

В других исследованиях [8–11] было показано, что у детей II–IV групп здоровья с ОРВИ на фоне модифицированной схемы применения препарата Виферон®, суппозитории ректальные, наиболее быстрый регресс основных клинических симптомов заболевания сопровождался восстановлением индуцированной продукции интерферона альфа и интерферона гамма клетками крови. Модифицированная схема применения препарата Виферон®, суппозитории ректальные, позволила также существенно снизить госпитальное суперинфицирование и развитие осложнений. Катамнестическое наблюдение за детьми в течение 6 месяцев по окончании терапии выявило уменьшение количества заболевших впоследствии детей в 2,5 раза и сокращение количества повторных эпизодов ОРВИ на 27%.

Практические рекомендации

1. Виферон®, суппозитории ректальные, при гриппе и других острых респираторных инфекциях рекомендуется назначать:
 - детям раннего и дошкольного возраста в любой стадии заболевания при тяжелом и среднетяжелом состоянии/форме заболевания;
 - детям II–IV групп здоровья в возрасте с 1-го года жизни до 18 лет в любой стадии заболевания, а также для сезонной профилактики.
2. Виферон®, суппозитории ректальные, следует применять в форме 10-дневного курса по 2 суппозитория в сутки в дозах:

- у детей в возрасте от 1 мес до 3 лет: 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней, далее 150 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней;
- у детей в возрасте 3–7 лет: 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней, далее 500 000 МЕ 1 раз в день утром и 150 000 МЕ 1 раз в день вечером в течение 5 дней;
- у детей в возрасте от 7 до 18 лет: 1 000 000 МЕ 1 раз в день утром и 500 000 МЕ 1 раз в день вечером в течение 5 дней, далее 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней. ■

Литература

1. Каряева С.К., Брин В.Б., Калоева З.Д. и др. Клинико-иммунологическая характеристика часто болеющих детей раннего возраста // Кубанский научный медицинский вестник. 2009. № 6. С. 114–117.
2. Амбулаторно-поликлиническая педиатрия: учебное пособие. Под ред. В.А. Доскина. 2008.
3. Нестерова И.В. Низко-, средне- и высокодозовая терапия рекомбинантным интерфероном альфа-2b (Вифероном) при вторичных иммунодефицитных состояниях, сопровождающихся синдромом упорно рецидивирующей вирусной инфекции // Аллергология и иммунология. 2000. Т. 1. № 3. С. 70–76.
4. Обоснование, опыт лечения и профилактика острых респираторных инфекций препаратами рекомбинантного интерферона. Методические рекомендации № 24. Сост. Учайкин В.Ф., Малышев Н.А., Малиновская В.В. и соавт. М., 2012.
5. Нестерова И.В. Стратегия и тактика интерферон- и иммунотерапии в лечении часто и длительно болеющих иммунокомпрометированных детей. Учебно-методическое пособие для аллергологов-иммунологов, педиатров, врачей общей практики, инфекционистов. М., 2012.
6. Шабалов Н.П. Педиатрия. Издательство «Питер», 2003. С. 63–64.
7. Малиновская В.В. Возрастные особенности системы интерферона. Дисс. док. биол. наук. 1985.
8. Захарова И.Н., Торжжоева Л.Б., Заплатников А.Л., Коровина Н.А., Малиновская В.В., Чеботарева Т.А., Глухарева Н.С., Курбанова Х.И., Короид Н.В., Выжлова Е.Н. Модифицированная интерферонотерапия острых респираторных инфекций у детей раннего возраста: патогенетическое обоснование и эффективность // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011. № 3. С. 49–54.
9. Захарова И.Н., Торжжоева Л.Б., Заплатников А.Л., Коровина Н.А., Малиновская В.В., Чеботарева Т.А., Глухарева Н.С., Курбанова Х.И., Короид Н.В. Особенности системы интерферона при острых респираторных инфекциях и клинико-иммунологическая эффективность модифицированной интерферонотерапии у детей раннего возраста. Эффективная фармакотерапия // Педиатрия. 2011. № 1. С. 70–73.
10. Захарова И.Н., Малиновская В.В., Торжжоева Л.Б. Клинико-иммунологическая эффективность применения препарата на основе рекомбинантного ИФН-α2b Виферон® (суппозитории и мазь) при лечении острых респираторных инфекций у детей раннего возраста // Педиатрия. 2011. № 4. С. 28–33.
11. Чеботарева Т.А., Тимина В.П., Малиновская В.В., Павлова Л.А. Применение Виферона при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях у детей // Детский доктор. 2000. № 5. С. 16–18.
12. Малиновская В.В. Эффективность отечественного препарата ВИФЕРОН при лечении вирусных гепатитов. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. 2009. С. 126–127.
13. Малиновская В.В., Ершов Ф.И. Итоги и перспективы применения препаратов интерферона в инфекционной педиатрической практике // Вестник Академии мед. наук. 1990. № 7. С. 32–38.
14. Рачинский С.В., Таточенко В.К. Болезни органов дыхания. М., 1987. 496 с.
15. Чебуркин А.В., Чебуркин А.А. Причины и профилактика частых инфекций у детей раннего возраста. Лекция. М.: РМАПО. 1994. С. 34.

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Дата проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Акушерство и гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Москва	Акушеры-гинекологи	29.04–11.06	2,5 мес
Аллергология и иммунология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Москва	Аллергологи-иммунологи	29.04–26.06	1 мес
Терапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии, Москва	Терапевты	29.04–11.06	1,5 мес
Колопроктология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра колопроктологии и эндоскопической хирургии, Москва	Колопроктологи	02.05–28.06	2 мес
Терапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра неотложных состояний в клинике внутренних болезней, Москва	Терапевты	29.04–26.06	2 мес
Вегетативные расстройства	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нервных болезней, Москва	Врачи лечебных специальностей	16.04–29.04	1 мес
Неврология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нервных болезней, Москва	Неврологи	13.05–24.06	1,5 мес
Актуальные вопросы сомнологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нервных болезней, Москва	Врачи лечебных специальностей	14.05–10.06	1 мес
Поражение почек в практике терапевта	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нефрологии и гемодиализа, Москва	Врачи лечебных специальностей	14.05–10.06	1 мес
Оториноларингология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра оториноларингологии, Москва	Оториноларингологи	26.04–24.06	1 мес
Профилактическая кардиология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра профилактической и неотложной кардиологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	02.05–28.06	1 мес
Психосоматические расстройства	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра психиатрии и психосоматики, Москва	Врачи лечебных специальностей	25.04–07.06	1,5 мес
Общая врачебная практика	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра семейной медицины, Москва	Терапевты	10.05–27.12	7 мес
Кардиология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра семейной медицины, Москва	Кардиологи	22.04–19.06	2 мес
Стоматология терапевтическая	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра стоматологии, Москва	Челюстно-лицевые хирурги	29.04–26.06	1 мес
Терапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра терапии, Москва	Терапевты	13.05–24.06	1,5 мес
Гепатопанкреато-билиарная хирургия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра хирургии, Москва	Врачи лечебных специальностей	19.04–17.06	2 мес
Бронхиальная астма у детей	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра детских болезней лечебного факультета, Москва	Врачи лечебных специальностей	30.04–27.06	2 мес
Гастроэнтерология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, Москва	Гастроэнтерологи	29.04–11.06	1,5 мес
Дистанционная ударно-волновая литотрипсия. Мочекаменная болезнь	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра урологии лечебного факультета, Москва	Врачи лечебных специальностей	24.04–23.05	1 мес
Акушерство и гинекология (новые подходы к диагностике и лечению болезней репродуктивной системы)	МГМСУ, кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФПДО, Москва	Акушеры-гинекологи	20.05–17.06	1 мес
Современное акушерство и гинекологическая патология	МГМСУ, кафедра акушерства и гинекологии л/ф, Москва	Акушеры-гинекологи	22.05–03.07	1,5 мес
Лазерология в акушерстве и гинекологии	МГМСУ, акушерства и гинекологии с/ф, Москва	Акушеры-гинекологи	29.04–26.06	2 мес
Клиническая аллергология и иммунология	МГМСУ, кафедра клинической аллергологии и иммунологии ФПДО, Москва	Аллергологи-иммунологи, врачи лечебных специальностей	06.05–02.07	2 мес
Избранные вопросы клинической иммунологии	МГМСУ, кафедра клинической иммунологии л/ф, Москва	Врачи лечебных специальностей	13.05–08.06	1 мес

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Дата проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Диагностика и интенсивная помощь при острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности	МГМСУ, кафедра анестезиологии и реаниматологии л/ф, Москва	Анестезиологи-реаниматологи	08.05–05.06	1 мес
Современные методы диагностики и лечения кожных болезней и инфекций, передаваемых половым путем	МГМСУ, кафедра кожных и венерических болезней, Москва	Дерматовенерологи	02.05–30.05	1 мес
Избранные вопросы инфекционных болезней	МГМСУ, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, Москва	Инфекционисты, врачи лечебных специальностей	20.05–17.06	1 мес
Вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция	МГМСУ, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, Москва	Инфекционисты, врачи лечебных специальностей, стоматологи	15.04–14.05	1 мес
Кардиология	МГМСУ, кафедра кардиологии ФПДО, Москва	Кардиологи	08.05–04.07	2 мес
Оториноларингология	МГМСУ, кафедра оториноларингологии ФПДО, Москва	Оториноларингологи	26.04–25.05	1 мес
Педиатрия	МГМСУ, кафедра педиатрии, Москва	Педиатры	18.05–29.06	1,5 мес
Избранные вопросы психиатрии	МГМСУ, кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии ФПДО, Москва	Психиатры	13.05–24.06	1,5 мес
Клиника и терапия эндогенных заболеваний	МГМСУ, кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии ФПДО, Москва	Психиатры	21.05–03.06	0,5 мес
Психотерапия	МГМСУ, кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии ФПДО, Москва	Психиатры-психотерапевты	29.04–26.06	2 мес
Методы функциональной диагностики в респираторной медицине сна	МГМСУ, кафедра пульмонологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	07.05–21.05	0,5 мес
Современные возможности диагностики, лечения и мониторинга остеопороза	МГМСУ, кафедра ревматологии ФПДО, Москва	Врачи лечебных специальностей	22.04–06.05	0,5 мес
Диагностика и лечение болезней суставов	МГМСУ, кафедра ревматологии ФПДО, Москва	Врачи лечебных специальностей	13.05–08.06	1 мес
Скорая медицинская помощь	МГМСУ, кафедра скорой медицинской помощи ФПДО, Москва	Врачи СМП	07.05–03.07	2 мес
Вопросы терапии	МГМСУ, кафедра терапии № 2 ФПДО, Москва	Терапевты	13.05–08.07	2 мес
Стратегия лечения и профилактики высокого риска сердечно-сосудистых осложнений в первичном звене здравоохранения	МГМСУ, кафедра госпитальной терапии № 2 л/ф, Москва	Врачи лечебных специальностей, терапевты	06.05–02.07	2 мес.
Гастроэнтерология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра гастроэнтерологии ФУВ, Москва	Гастроэнтерологи, терапевты	13.05–22.06	1 мес
Инфекции, передаваемые половым путем	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра кожных болезней и косметологии ФУВ, Москва	Терапевты, инфекционисты, урологи, акушеры-гинекологи, оториноларингологи, дерматовенерологи	13.05–24.05	0,5 мес
Подологические методы лечения болезней ногтей и кожи стоп	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра кожных болезней и косметологии ФУВ, Москва	Дерматовенерологи, клинические микологи	15.04–26.04	1 мес
Интенсивная терапия при заболеваниях нервной системы	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра неврологии ФУВ, Москва	Неврологи, реаниматологи	20.05–14.06	1 мес
Терапия	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра общей терапии ФУВ, Москва	Терапевты	06.05–28.06	1,5 мес
Педиатрия	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра педиатрии и школьной медицины ФУВ, Москва	Педиатры	17.04–31.05	1,5 мес
Гастроэнтерология	РМАПО, кафедра гастроэнтерологии, Москва	Гастроэнтерологи	13.05–08.06	1 мес
Терапия	РМАПО, кафедра терапии, Москва	Терапевты	18.04–17.05	1 мес
Ревматология	РМАПО, кафедра ревматологии, Москва	Ревматологи	02.05–14.06	0,5 мес
Методы диагностики и терапии аллергических заболеваний	РМАПО, кафедра клинической аллергологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	04.05–01.06	1 мес
Эндокринология	РМАПО, кафедра эндокринологии, Москва	Эндокринологи	22.04–21.05	1 мес